



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

**Relación entre los patrones de tinción de anticuerpos  
antinucleares y los anticuerpos contra antígenos  
nucleares extraíbles en pacientes con enfermedad del  
tejido conectivo**

**TESIS**

Para optar el Grado Académico de Magíster en Docencia e  
Investigación en Salud

**AUTOR**

José Enrique OLIVA MENACHO

**ASESOR**

Jorge Luis ARROYO ACEVEDO

Lima, Perú

2019



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Oliva, J. Relación entre los patrones de tinción de anticuerpos antinucleares y los anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo [Tesis de maestría]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2019.

---

## HOJA DE METADATOS COMPLEMENTARIOS

CODIGO ORCID DEL AUTOR: <https://orcid.org/0000-0003-4361-585X>

CODIGO ORCID DEL ASESOR: <https://orcid.org/0000-0002-7695-1908>

DNI DEL AUTOR: 46565220

GRUPO DE INVESTIGACIÓN: NO

INSTITUCIÓN QUE FINANCIA PARCIAL O TOTALMENTE LA  
INVESTIGACIÓN:

AUTOFINANCIADO

UBICACIÓN GEOGRÁFICA DONDE SE DESARROLLO LA INVESTIGACIÓN.

DEBE INCLUIR LOCALIDADES Y COORDENADAS GEOGRÁFICAS:

HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA, LIMA, PERÚ.

AV. ALFONSO UGARTE 848, CERCADO DE LIMA 15082

COORDENADAS: 12° 2' 59.39" S, 77° 2' 35.3" W

EN DECIMAL -12.049831°, -77.043139° UTM 8667108 277583 18L

AÑO O RANGO DE AÑOS QUE LA INVESTIGACIÓN ABARCÓ: 2017



Universidad Nacional Mayor de San Marcos  
Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado  
Sección Maestría



### ACTA DE GRADO DE MAGISTER

En la ciudad de Lima, a los 24 días del mes de julio del año dos mil diecinueve siendo la 01:00 pm, bajo la presidencia del Dr. Teófilo José Fuentes Rivera Salcedo con la asistencia de los Profesores: Mg. Carolina Cucho Espinoza (Miembro), Mg. Miguel Hernán Sandoval Vegas (Miembro), Mg. Luis Clever Arias Caycho (Miembro) y el Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo (Asesor); el postulante al Grado de Magister en Docencia e Investigación en Salud, Bachiller en Tecnología Médica, procedió a hacer la exposición y defensa pública de su tesis Titulada: **"RELACIÓN ENTRE LOS PATRONES DE TINCIÓN DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES Y LOS ANTICUERPOS CONTRA ANTÍGENOS NUCLEARES EXTRAIBLES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO"** con el fin de optar el Grado Académico de Magister en Docencia e Investigación en Salud. Concluida la exposición, se procedió a la evaluación correspondiente, habiendo obtenido la siguiente calificación **B MUY BUENO 17**. A continuación el Presidente del Jurado recomienda a la Facultad de Medicina se le otorgue el Grado Académico de **MAGÍSTER EN DOCENCIA E INVESTIGACIÓN EN SALUD** al postulante **JOSÉ ENRIQUE OLIVA MENACHO**.

Se extiende la presente Acta en tres originales y siendo las 01:30 pm, se da por concluido el acto académico de sustentación.

Mg. Carolina Cucho Espinoza  
Profesora Auxiliar  
Miembro

Dr. Miguel Hernán Sandoval Vegas  
Profesor Principal  
Miembro

Mg. Luis Clever Arias Caycho  
Profesor Asociado  
Miembro

Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo  
Profesor Principal  
Asesor

Dr. Teófilo José Fuentes Rivera Salcedo  
Profesor Principal  
Presidente

## **DEDICATORIA**

A mi padre José Oliva Candela y a mi madre Azucena Menacho López por haberme apoyado en todo momento, con sus invaluable consejos permitiéndome ser una persona de bien.

## **AGRADECIMIENTO**

Este trabajo de tesis fue realizado como parte de las actividades de la Maestría en Docencia e Investigación en Salud ofrecida por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM).

Al Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo por su mentoría, consejos y valiosa amistad.

Al Dr. Teófilo José Fuentes Rivera Salcedo por su mentoría, consejos y valiosa amistad.

A la Dra. Mg. Carolina Cucho Espinoza por su mentoría, consejos y valiosa amistad.

Al Dr. Carlos Walter Contreras Camarena por su mentoría, consejos y valiosa amistad.

Al Dr. Luis Clever Arias Caycho por su mentoría, consejos y valiosa amistad.

Al Dr. Miguel Hernán Sandoval Vega por su mentoría, consejos y valiosa amistad.

## ÍNDICE GENERAL

Índice general	iv
Lista de tablas	viii
Resumen	xi
Summary	xii
<b>CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1.1. Situación Problemática	1
1.2. Formulación del Problema	3
1.3. Justificación	4
1.3.1. Justificación teórica	4
1.3.2. Justificación práctica	5
1.4. Objetivos	6
1.4.1. Objetivo general	6
1.4.2. Objetivos específicos	6
<b>CAPITULO 2: MARCO TEÓRICO</b>	<b>7</b>
2.1. Antecedentes de investigación	7
2.2. Bases Teóricas	13
<b>CAPITULO 3: METODOLOGÍA</b>	<b>15</b>
3.1. Tipo y diseño de Investigación	15
3.2. Unidad de análisis	15
3.3. Población de estudio	15
3.4. Tamaño de muestra	15



3.5. Selección de muestra	15
3.5.1. Criterios de inclusión	15
3.5.2. Criterios de exclusión	16
3.6. Técnicas de recolección de Datos	16
3.7. Análisis e interpretación de la información	16
3.8. Consideración ética	17
3.9. Identificación de variables	17
3.9.1. Variable 1	17
3.9.2. Variable 2	17
3.10. Operacionalización de variables	18
3.11 Metodología de Inmunofluorescencia Indirecta	20
3.12 Metodología de Immunoblot	21
<b>CAPITULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	22
4.1. Presentación de resultados	22
4.2. Pruebas de hipótesis	46
4.3. Discusión de resultados	47
<b>5. CONCLUSIONES</b>	51
<b>6. RECOMENDACIONES</b>	52
<b>7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	53
<b>8. ANEXOS</b>	63
8.1 Glosario de términos	63
8.2 Fórmula matemática para estimar la muestra de estudio	65
8.3 Matriz de consistencia	66

8.4 Ficha de registro de datos	67
8.5 Tabla 6. Pruebas de chi-cuadrado en relación entre el patrón homogéneo y las anti - histonas en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017	69
8.6 Tabla 8. Pruebas de chi-cuadrado de relación entre el patrón homogéneo y los anti - nucleosomas en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017	70
8.7 Tabla 10. Pruebas de chi-cuadrado en la relación entre el patrón homogéneo y los anti- Ro 52 en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017	71
8.8 Tabla 12. Pruebas de chi-cuadrado en la relación entre el patrón homogéneo y los anti- RNP/SM en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017	72
8.9 Tabla 14. Pruebas de chi-cuadrado en la relación entre el patrón homogéneo y el anti – dsDNA en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017	73
8.10 Tabla 16. Pruebas de chi-cuadrado de la relación entre el patrón moteado y el anti – Ro 52 en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017	74

8.11 Tabla 18. Pruebas de chi-cuadrado en Relación entre el patrón moteado y el anti – RNP/SM en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017 75

8.12 Tabla 20. Pruebas de chi-cuadrado en la relación entre el patrón moteado y los anti- SM en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017 76

8.13 Tabla 22. Estadístico exacto de Fisher en la relación entre el patrón centromérico y el anti- Cenp B en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio 2017 77

8.14 Tabla 24. Pruebas de chi-cuadrado en la relación entre el patrón centromérico y el anti- RNP/SM en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017 78

8.15 Tabla 26. Estadístico exacto de Fisher en la relación entre el patrón citoplasmático y el anti- M2 en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017 79

8.16 Tabla 28. Estadístico exacto de Fisher en la relación entre el patrón citoplasmático y el anti-Jo 1 en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017 80

**Lista de tablas****Paginas**

Tabla 1. Patrones de tinción de anticuerpos antinucleares detectados por inmunofluorescencia indirecta en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017	22
Tabla 2. Títulos de positividad de Anticuerpos antinucleares identificados en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017	23
Tabla 3. Pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017	24
Tabla 4. Anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo identificados por inmunoblot en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio del 2017	25
Tabla 5. Relación entre el patrón homogéneo y los anti - histonas en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017	26
Tabla 7. Relación entre el patrón homogéneo y los anti - nucleosomas en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017	27
Tabla 9. Relación entre el patrón homogéneo y los anti – Ro 52 en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017	28

Tabla 11. Relación entre el patrón homogéneo y los anti- RNP/SM en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017	29
---	----

Tabla 13. Relación entre el patrón homogéneo y los anti – dsDNA en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017	30
---	----

Tabla 15. Relación entre el patrón moteado y el anti – Ro 52 en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017	32
--	----

Tabla 17. Relación entre el patrón moteado y el anti – RNP/SM en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017	33
---	----

Tabla 19. Relación entre el patrón moteado y el anti- SM en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017	34
--	----

Tabla 21. Relación entre el patrón centromérico y los anti- Cenp B en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017	36
--	----

Tabla 23. Relación entre el patrón centromérico y los anti- RNP/SM en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017	37
--	----

Tabla 25. Relación entre el patrón citoplasmático y el anti- M2 en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017	39
---	----

Tabla 27. Relación entre el patrón citoplasmático y el anti-Jo 1 en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017 40

Tabla 29. Sexo de los pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital nacional arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017 44

Tabla 30. Relación entre las edades y el sexo de los pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital nacional arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017 45

## RESUMEN

**Objetivos.** Determinar la relación entre los patrones de tinción de anticuerpos antinucleares y los anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo. **Métodos.** Estudio observacional, descriptivo y transversal, realizado en el Servicio de Inmunología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre Enero y Junio del 2017. Se revisaron 291 historias clínicas y se procesaron las muestras de sangre de pacientes con enfermedad del tejido conectivo, para la detección de los patrones de tinción de anticuerpos antinucleares se empleó el kit inmunológico y observación con microscopio de Inmunofluorescencia a 40X y para la detección de los anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles se empleó el método Immunoblot. **Resultados.** Existe relación significativa  $p < 0,05$  del patrón homogéneo, el patrón moteado con los Anti-histonas ( $p=0,000$ ), Anti-nucleosomas( $p=0,000$ ), Anti-Ro52( $p=0,000$ ), Anti-Cenp B( $p=0,000$ ), Anti-SSA( $p=0,001$ ), Anti-SSB( $p=0,003$ ), Anti-dsDNA( $p=0,000$ ) con la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. Existe relación significativa  $p < 0,05$  del patrón centromérico con los Anti-nucleosomas( $p=0,023$ ), Anti-Ro 52( $p=0,003$ ), Anti-SSA( $p=0,046$ ), Anti-RNP/SM( $p=0,003$ ), Anti-dsDNA( $p=0,020$ ) con la prueba Chi-cuadrado de Pearson. Existe relación significativa  $p < 0,05$  del patrón centromérico con los Anti-Cenp B ( $p=0,000$ ), Anti-M2( $p=0,045$ ) con el estadístico exacto de Fisher. Existe relación significativa  $p < 0,01$  del patrón citoplasmático con las Anti-M2( $p=0,002$ ) y Anti-Jo1( $p=0,000$ ) con el estadístico exacto de Fisher. **Conclusiones.** Se demostró que existe relación significativa del patrón homogéneo, patrón moteado, patrón centromérico, patrón citoplasmático y patrón nucleolar con los anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo.

**PALABRAS CLAVE:** Anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles, Patrón de tinción de anticuerpos antinucleares, Enfermedades del tejido conectivo, Perú (**Fuente:** DeCS BIREME).

## SUMMARY

**Objectives:** To determine the relationship between staining patterns of antinuclear antibodies and antibodies against extractable nuclear antigens in patients with connective tissue disease. **Methods:** Observational, analytical and cross-sectional study, conducted at the Immunology Service of the National Hospital Arzobispo Loayza between January 2017 and June 2017. 291 clinical histories were analyzed and blood samples from patients with connective tissue disease were analyzed, for the detection of staining patterns of antinuclear antibodies, the immunological kit was used and observation with an immunofluorescence microscope at 40x and for the detection of antibodies against extractable nuclear antigens, the immunoblotting method was used. **Results:** There is a significant relationship  $p < 0.05$  of the homogeneous pattern, the mottled pattern with Anti-histones ( $p = 0.000$ ), Anti-nucleosomes ( $p = 0.000$ ), Anti-Ro 52 ( $p = 0.000$ ), Anti-Cenp B ( $p = 0.000$ ), Anti-SSA ( $p = 0.001$ ), Anti-SSB ( $p = 0.003$ ), Anti-dsDNA ( $p = 0.000$ ) with the Pearson Chi-square test. There is a significant relationship of  $p < 0.05$  of the centromeric pattern with the Anti-nucleosomes ( $p = 0.023$ ), Anti-Ro 52 ( $p = 0.003$ ), Anti-SSA ( $p = 0.046$ ), Anti-RNP / SM ( $p = 0.003$ ), Anti-dsDNA ( $p = 0.020$ ) with the Chi-square Pearson test. There is a significant relationship of  $p < 0.05$  of the centromeric pattern with Anti-Cenp B ( $p = 0.000$ ), Anti-M2 ( $p = 0.045$ ) with Fisher's exact statistic. There is a significant relationship  $p < 0.01$  of the cytoplasmic pattern with Anti-M2 ( $p = 0.002$ ) and Anti-Jo1 ( $p = 0.000$ ) with Fisher's exact statistic. **Conclusions:** It was demonstrated that there is a relation of the homogeneous pattern, mottled pattern, centromeric pattern, cytoplasmic pattern and nucleolar pattern with the antibodies against extractable nuclear antigens in patients with connective tissue disease.

**Key words:** Antibodies against extractable nuclear antigens, anti-nuclear antibody staining pattern, connective tissue diseases, Peru (**Source:** MeSH NLM).



## **CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1 Situación Problemática**

Las enfermedades del tejido conectivo son enfermedades inflamatorias y autoinmunes; las más conocidas son: lupus eritematoso sistémico (LES), la esclerosis sistémica progresiva (ESP), polimiositis (PM), dermatomiositis (DM), la artritis reumatoidea (AR), el síndrome de Sjögren (SS) y la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC); los síntomas más frecuentes son: el dolor articular, rigidez articular, fatiga. Amenaza la vida y la calidad de vida (Abumohor, 2012; Kumar y Aggarwal, 2010; Didier et al; 2018).

El estudio de los anticuerpos antinucleares (ANA) se inició con la identificación de pacientes con células lupus eritematoso (Hargraves, Richmond y Morton, 1948). Estos anticuerpos reaccionan contra los ácidos nucleicos, la cromatina y las ribonucleoproteínas (Pisetsky, 2012, p.14). La técnica utilizada para la detección de estos anticuerpos es la Inmunofluorescencia Indirecta; la técnica emplea cortes de varios tejidos o la línea celular tumoral (HEp-2) del epiteloma laríngeo humano como antígeno (Coons y Kaplan, 1950; Hoffman, Ilse, Peene, Veys y Keyser, 2002). En la Inmunofluorescencia Indirecta (IFI), los antígenos no definidos son reconocidos por los anticuerpos que están presentes en el suero del paciente y ofrecen determinados patrones que son interpretados en relación con su asociación a enfermedades (Stinton y Fritzler, 2007). Existen cinco tipos básicos de los patrones de fluorescencia: homogéneos, moteados, periféricos (anillo), centromérico y nucleolares (Sontheimer, McCauliffe, Zappi y Targoff, 1992).

En el Hospital Nacional Dos de Mayo entre febrero del 2005 y febrero del 2006 se estudiaron 74 casos con presunción diagnóstica de enfermedad

del tejido conectivo, en 48 casos (65%) se confirmó collagenopatía; 25(34%) presentaron LES, 8(11%) artritis reumatoidea, 5(7%) EMTC, 4(5%) Lupus discoide, 3(4%) Esclerodermia, 2(3%)CREST y 1(1%) síndrome de Sjögren, los pacientes con lupus eritematoso presentaron 40% patrón moteado, el 80% de los pacientes con EMTC presentó patrón moteado, el 100% de los pacientes con CREST presentaron patrón centromérico, el 100% de los pacientes con síndrome de Sjögren presentó patrón moteado (Cruzado, 2006, pp.1-59).

Los autoanticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares extraíbles, la reactividad en estos antígenos es más específicos de la enfermedad que los patrones antes dichos y pueden también proporcionar la información pronóstico clínico útil (Kavanaugh, Tomar, Reveille, Solomon y Homburger, 2000). Estos anticuerpos se detectan utilizando el Immunoblot que se dispone de unas membranas (de nitrocelulosa) con los antígenos ya transferidos, las tiras Blot contienen 16 antígenos separados, 11 de las cuales son proteínas purificadas nativas (nRNP/SM, SM, SS-A, SS-B, SCL-70, Jo-1, dsDNA, nucleosomas, histonas, P-proteína ribosomal y AMA m2) y 5 de las cuales son antígenos recombinantes (RO-52, PM-SCL, CENP B, PCNA y DFS70), se identifica los inmunocomplejos con anticuerpos específicos marcados con enzimas y se visualizan mediante bandas. (Bielsa, 2010, pp. 109-116).

En el Hospital Pablo Tobón Uribe en Medellín, Colombia se analizaron 72 muestras por Inmunofluorescencia Indirecta, se encontró que 37 (51,38%) mostraron fluorescencia para anticuerpos antinucleares. Los patrones de fluorescencia predominantes en los pacientes estudiados fueron el patrón homogéneo en 17 pacientes (45,94%), el patrón moteado en 11 pacientes (29,72%) y el patrón citoplasmático en 6 pacientes (16,21%). Los anticuerpos que se detectaron por Inmunoensayo lineal fueron los anti-nucleosomas en 20 (52,6%) muestras, los anti-dsDNA en 15 (39,47%), los anti-Sm en 11 (28,94%) muestras; los anti-U1s- nRNP, anti-SSA/Ro60, anti-SSB/ La en 4

(10,52%) y anti-Jo1 en 2 (5,26%) muestras (Benítez, Caballero y Quintero, 2011).

Los anticuerpos anti-dsDNA de cadena doble, los anti-Sm y los anti-histonas son positivos en pacientes con lupus eritematoso sistémica (Albon, Bunn, Swana y Karim, 2011; Migliorini, Baldini, Rocchi y Bombardieri, 2005; Ghedira, Landolsi, Mankai, Fabien y Jeddi, 2006). Los anti-ribonucleoproteínas hacen parte de los criterios diagnósticos de la enfermedad mixta del tejido conectivo (Albon et al., 2011).

Los anticuerpos Ro60 (SS-A) y el anti-Ro52 son detectados en pacientes con síndrome de Sjögren (Schulte, Fritzler y Mahler, 2009). Anticuerpos anti topoisomerasa (anti-Scl70) reaccionan contra el ADN topoisomerasa I, en los pacientes con esclerosis sistémica (Catoggio, Bernstein, Black, Hughes y Maddison, 1983). Los anti Jo-1 se dirigen contra la enzima histidil-RNAt-sintetasa y son detectados en pacientes con dermatomiositis y polimiositis (Shinjo y Levy-Neto, 2010).

## **1.2 Formulación del Problema**

¿Qué relación existe entre los patrones de tinción de anticuerpos antinucleares y anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre Enero y Junio 2017?

## **1.3 Justificación**

### ***1.3.1. Justificación Teórico-Científico***

Los anticuerpos antinucleares se presentan en el suero de pacientes con enfermedades de origen reumáticas, como el lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica progresiva y polimiositis. En 1948 descubrieron la célula lupus eritematoso y su relación con el lupus eritematoso sistémico, señalando el carácter autoinmune de la enfermedad, al demostrar la existencia de unas sustancias que la llamarían autoanticuerpos. Las pruebas de los anticuerpos antinucleares son muy útiles en el estudio de las enfermedades autoinmunes del tejido conjuntivo. Cada una de ellas dispone de una colección particular de anticuerpos que ayuda, en unos casos, a poder establecer el diagnóstico y, en otros, además, a señalar el pronóstico de la enfermedad (Fernández, Sánchez, Junco, González, y Iglesias, 2016).

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son inmunoglobulinas dirigidas contra componentes autólogos del núcleo y citoplasma celular. La prueba de ANA resulta de gran importancia en el diagnóstico de enfermedades autoinmunes sistémicas y órgano específicas, y ofrece información sobre el curso clínico y las complicaciones de la enfermedad, pudiendo presentarse desde años antes de la aparición de los síntomas. La técnica estándar oro para la detección de ANA es la Inmunofluorescencia Indirecta (IFI). Su utilidad se ha incrementado progresivamente desde que en 1957 se usaron anticuerpos marcados con fluorocromo, para demostrar que el suero de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) contenía anticuerpos que producían fluorescencia nuclear homogénea en tejidos humanos. Actualmente se utilizan como sustrato células HEp-2 (línea celular epitelial humana obtenida de carcinoma de laringe), que presenta ventajas frente a los

sustratos utilizados tradicionalmente (como hígado y riñón de roedores) al expresar antígenos presentes en todas las fases del ciclo celular (Menor et al.,2017).

La detección de anticuerpos antinucleares se ha convertido en una herramienta importante en la práctica reumatológica, ya que su presencia e identificación pueden ser útiles en el diagnóstico de varias enfermedades del tejido conectivo (Von Mühlen y Tan,1995). La detección de anticuerpos antinucleares por Inmunofluorescencia Indirecta es la prueba de elección para pacientes con sospecha de enfermedades reumáticas sistémicas autoinmunes (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2006). En algunos países, los ensayos adicionales para detección de anticuerpos contra antígenos nuclear extraíbles se realizan en muestras con Inmunofluorescencia Indirecta positivo. (Hoffman, Peene, Veys y Keyser, 2002).

### ***1.3.2 Justificación práctica***

Al presente, en la revisión bibliográfica, en el Perú no se reportan trabajos de investigación relacionados a la detección de anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo.

Este estudio contribuirá como ayuda en el diagnóstico de enfermedades del tejido conectivo.

Beneficiará el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico según criterios inmunológicos laborales del Colegio Americano de Reumatología.

## **1.4 Objetivos**

### ***1.4.1 Objetivo general***

Determinar la relación entre los patrones de tinción de anticuerpos antinucleares y los anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre Enero y Junio 2017.

### ***1.4.2 Objetivos específicos***

Establecer la frecuencia de los patrones de tinción de anticuerpos antinucleares identificados por Inmunofluorescencia Indirecta en pacientes con enfermedad del tejido conectivo.

Definir la frecuencia de los anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles identificados por Immunoblot en pacientes con enfermedad del tejido conectivo.

Identificar las características sociodemográficas en pacientes con enfermedad del tejido conectivo.

## CAPITULO 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes de investigación

Kokuina et al., 2015 realizaron una investigación, anticuerpos antinucleares específicos y afectaciones orgánicas en 180 pacientes con lupus eritematoso sistémico, cuyo objetivo fue determinar la presencia de varias especificidades antinucleares y su asociación con las afectaciones orgánicas en 180 pacientes con lupus eritematoso sistémico. Determinaron los anticuerpos anti-ADN de doble cadena, anti-nucleosomas, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro, anti-La y anti-Topo 1 por ELISA. Las asociaciones con las afectaciones orgánicas fueron evaluadas por las pruebas de Ji-cuadrado y Fisher. Los anticuerpos de mayor prevalencia en los pacientes con lupus eritematoso sistémico fueron los anti-Nuc (75.0 %). Las asociaciones más fuertes resultaron las de los anti-Nuc con la afectación neurológica ( $p < 0.001$ ) y articular ( $p < 0.001$ ); de los anti-ADNdc con citopenias ( $p < 0.001$ ). Concluyeron que los anticuerpos anti-ADNdc, anti-Nuc, anti-Sm, anti-RNP, anti-Topo 1 se asociaron a diversas afectaciones clínicas de pacientes cubanos con lupus eritematoso sistémico

Mengeloglu, Tas, Kocoglu, Aktas y Karabörk (2014) publicaron un estudio, determinación de la distribución del patrón de anticuerpos antinucleares y la relación clínica, que tenía de objetivo determinar la tasa de positividad de ANA y los patrones de los especímenes positivos e investigar la relación entre la positividad de ANA y las enfermedades en los pacientes. Se evaluaron 3127 pacientes con la prueba de test ANA (Hep 20-10, Euroimmun, Alemania). Un total de 494 (15,8%) resultó con ANA positivo. Los patrones ANA más frecuentes fueron patrón moteado grueso (154 pacientes, 31,2%), patrón nucleolar (89, 18,0%), patrón

moteado fino (57, 11,5%), patrón homogéneo (20, 4,04%). La positividad de ANA se determinó con mayor frecuencia en artritis reumatoide (42, 8,5%), lupus eritematoso sistémico (29, 5,9%) y vasculitis reumatoide (28, 5,7%). Se concluyó que el presente estudio es el primer estudio que informa la tasa de positividad y distribución de anticuerpos antinucleares en el noroeste de Turquía.

Bovone, Fuentes y Eposto (2005) publicaron un estudio, detección de anticuerpos anti- núcleo con inmunoensayo lineal. Correlación con Inmunofluorescencia Indirecta, con el objetivo de evaluar la probabilidad de detectar reactividad fina por un inmunoensayo lineal comercial sobre muestras de suero que resultaron IFI positivas en el screening y estudiar su correlación con los patrones y títulos observados. Retrospectivamente analizaron 161 muestras de suero de pacientes entre agosto de 1999 y febrero del 2002 que fueron positivas por IFI y también fueron procesadas por LIA. Se emplearon improntas de Hep-2 (Kallestad) y equipo comercial Innolia-ANA de Innogenetic. Se concluyó que las muestras con patrón homogéneo presentaron positividad por inmunoensayo lineal en 60% con prevalencia de anti-histonas y anti-dsADN. La positividad del patrón moteado fue del 73%. El patrón moteado se asoció en forma más contundente a la presencia de anticuerpos anti-ENA.

Choque, Sosa y Paz (2007) publicaron, determinación de la sensibilidad y especificidad de la prueba de IFI-ANA frente el ensayo inmunoenzimático para antígenos nucleares extractables. Entre el año 2000 y 2006 se realizó una investigación de tipo observacional, descriptivo con el objetivo de determinar la sensibilidad y especificidad de los resultados de la prueba de Inmunofluorescencia Indirecta que mide anticuerpos antinucleares (FANA) frente a los resultados de la prueba de ELISA que evalúa el perfil de anticuerpos anti antígenos nucleares extractables. Se determinó el grado de correlación entre los resultados de ambas pruebas, se utilizó el índice de Kappa (índice 0,58  $p < 0,005$ ) que indicó que existe correlación moderada. La sensibilidad



encontrada fue de 70,96%, especificidad 85,87%, valores predictivos positivo y negativo de 77,88% y 80,855 respectivamente. Concluyendo que la prueba de tamizaje FANA debe ser necesariamente acompañada por pruebas de laboratorio de mayor sensibilidad y especificidad como ser perfil ENA. Esto último permitirá una mejor correlación entre el laboratorio y la clínica del paciente.

López, Dosda y Ramírez (2009) publicaron una investigación, análisis comparativo de tres métodos de ELISA frente a Immunoblot para la determinación de antígenos extractables del núcleo. Con el objetivo de evaluar cuatro métodos para la detección de ENAs, comparando un ensayo Inmunodot frente a tres ensayos ELISA. Se analizaron muestras de 26 pacientes en las que fueron determinados los autoanticuerpos antinucleares por Inmunofluorescencia y los anticuerpos a ENAs (Ro, La, Sm-RNP, Sm, Scl-70 y Jo-1) por Inmunodot y por los tres ensayos de ELISA. Se obtuvo que el 27% coincidieron los resultados obtenidos por las distintas técnicas, y a su vez se correlacionaban con la clínica de los pacientes. La concordancia entre las técnicas de ELISA evaluadas fue de 88% para ELISA 1 y 2, 73% para ELISA 1 y 3 y 73% para ELISA 2 y 3, los ELISAs frente el método de Inmunodot fueron de un 38%, 42% y 27% (ELISA 1, 2 y 3 respectivamente). Concluyeron que las técnicas de ELISA tienen un porcentaje de concordancia entre sí más alto que con Inmunodot, y además se correlacionan mejor con los síntomas clínicos y el patrón ANA del paciente.

Ocaña, García y Del Castillo (2014) realizaron una investigación, frecuencia de anticuerpos antinucleares en ancianos sanos, con el objetivo de conocer la frecuencia de anticuerpos antinucleares (AAN) en población anciana en Andalucía. Se estudiaron 100 ancianos sanos (edad media, 81,6 años) y un grupo control de 199 donantes de sangre (edad media, 33,5 años). Los AAN se determinaron mediante Inmunofluorescencia Indirecta, los anticuerpos anti-ENA mediante contra Inmunolectroforesis y los anticuerpos anti-ADNn con IFI (*Crithidia lucilliae*). En ancianos, el título de AAN fue  $> 1/40$  en el 51% y  $> 1/160$  en

el 36% (sustrato triple de rata), y  $> 1/40$  en el 74% y  $> 1/160$  en el 64% (sustrato HEp-2). El patrón más frecuente fue el moteado fino. Los anticuerpos anti-ADNn y anti-ENA fueron negativos. En controles, la frecuencia de AAN  $> 1/40$  (HEp-2) fue del 7,5% ( $p < 0,001$ ). Se concluyó que la alta frecuencia de AAN en ancianos obliga a valorarlos con cautela en ausencia de indicios clínico biológicos de enfermedad autoinmunitaria.

Caro, Pacheco y Prieto (2013) publican una investigación, análisis de todos los pacientes con más de un resultado para autoanticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo en 3 años para establecer un criterio de intervalo de repetición de la prueba, cuyo objetivo fue establecer un intervalo mínimo de repetición por debajo del cual la repetición del estudio no sería procedente. Estudio retrospectivo de todas las muestras con resultado para ENA comprendidas. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes con más de un resultado. Se analizó para cada paciente el cambio en el perfil de ENA y se calculó la probabilidad de cambio del patrón en un intervalo de tiempo mediante un análisis de supervivencia de Kaplan y Meier. No habrá cambio en el patrón de ENA con una probabilidad del 75% en un intervalo de 10 meses, con un 80% en 8 meses, con un 85% en 6 meses, con un 91% en 4 meses y con un 96% en 2 meses. Se concluyó que el tiempo mínimo para la reevaluación del perfil de ENA no debe ser inferior a 82 días (probabilidad de cambio del patrón de ENA del 5%).

Sharmin et al., 2014 publicaron una investigación, asociación del patrón de inmunofluorescencia del anticuerpo antinuclear con autoanticuerpos específicos en la población Bangladesh, con el objetivo fue identificar una asociación entre los patrones de inmunofluorescencia de anticuerpos antinucleares en la célula HEp-2 y reactividades antinucleares más específicas en las muestras de suero de pacientes con trastornos del tejido conectivo. Las 152 muestras se sometieron a pruebas ANA mediante Inmunofluorescencia Indirecta (IIF) en células HEp-2 (ALPHADIA) en dilución de 1:40, anti-dsDNA por ELISA y

antígeno nuclear anti-extraíble (anti-ENA) por Dot Immunoblot. Las tiras de puntos fueron analizadas para anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA / Ro, anti-SSB / La, anti-Scl-70 y anti-Jo-1. De 152 pacientes, 110 (72,3%) casos fueron ANA positivos por IIF en células HEp-2. Los sueros positivos para ANA exhibieron cuatro patrones de fluorescencia tales como moteado (50,8%), periférico (21,6%), homogéneo (18,1%) y nucleolar (9%). Patrón periférico y patrón homogéneo se asoció predominantemente con anti-dsDNA ( $p < 0,05$ ). El patrón moteado se asoció significativamente con anti-ENA ( $p < 0,05$ ). Se concluyeron que los patrones periférico y homogéneo están fuertemente asociados con anti-dsDNA y patrón moteado puede predecir anti-ENA (especialmente ribonucleoproteínas).

Menor, Rodríguez y Martín (2017). Publicaron un trabajo de investigación, asociación entre títulos de anticuerpos antinucleares y conectivopatías sistémicas en una unidad de reumatología, el objetivo determinar los niveles en los títulos de anticuerpos antinucleares (ANA) observados por Inmunofluorescencia Indirecta en sustrato de célula HEp-2, y su asociación con el diagnóstico de enfermedad del tejido conectivo sistémica en las pruebas solicitadas por una Unidad de Reumatología. Se seleccionó muestras de pacientes entre enero de 2010 y diciembre de 2012 y se registró el título de dilución, patrón y especificidad antigénica, en enero de 2015 se valoraron los diagnósticos de los pacientes y se clasificaron en conectivopatías sistémicas o no conectivopatía sistémica. De un total de 1,282 pruebas solicitadas por la Unidad de Reumatología en sujetos sin estudio previo 293 resultaron positivas, predominando las mujeres (81,9%). Con conectivopatía sistémica se registraron 105 pacientes y 188 sin conectivopatía. En diluciones 1/640 el valor predictivo positivo en las conectivopatías fue de 73,3% frente al 26,6% de las no conectivopatías, y para valores  $\geq 1/1,280$ , 85% frente al 15% respectivamente. Al realizar el análisis multivariante se observó una asociación positiva entre las diluciones 1/320 OR 3,069 (IC 95%: 1,237-7,614;  $p = 0,016$ ), 1/640 OR 12,570 (IC 95%: 3,659-43,187;  $p = 0,000$ ) y  $\geq 1/1.280$  OR 42,136 (IC 95%: 8,604-206,345;  $p = 0,000$ ). Concluyeron que existe asociación de títulos de

dilución  $\geq 1/320$  para la primera prueba de ANA realizada en una Unidad de Reumatología con pacientes con conectivopatía sistémica.

Arcavi y Dadone (2009) publican una investigación, anticuerpos antinucleares, imágenes y características obtenidas por inmunofluorescencia: Importancia de los isotipos IgA, IgM e IgG, con el objetivo de estudiar la prevalencia de los diferentes isotipos de inmunoglobulinas de anticuerpos antinucleares en los pacientes con enfermedad del tejido conectivo y evaluar la conveniencia de utilizar conjugados monovalentes o polivalentes. Se procesaron 100 sueros de pacientes con diversas ETC empleando IFI-HEp2, en los cuales se detectó 38% de ANA-IgA (títulos  $\geq 1:80$ ) y 12% de ANA-IgM (títulos  $\leq 1:160$ ). En 29 casos se detectó IgA en ausencia de IgM, en 3 casos IgM en ausencia de IgA. En todos los casos los ANA-IgG estuvieron presentes. En 6 sueros se observó un cambio de imagen con conjugado anti-IgA y en 3 con conjugado anti-IgM. Concluyeron que debido a la alta prevalencia de ANA-IgA detectada por IFI-HEp2, se destaca la conveniencia de utilizar conjugados anti-Ig totales en lugar de anti-IgG, mientras se desconozca la relevancia de los ANA-IgA en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de las enfermedades reumáticas sistémicas.

## 2.2. Bases Teóricas

Las Enfermedades del Tejido Conectivo (ETC), también llamadas Enfermedades del colágeno. Son de naturaleza inflamatoria y autoinmune, tienden a la cronicidad, y al compromiso de muchos parénquimas, órganos y tejidos, dejando en ellos daño estructural y funcional. Dado lo anterior, amenazan la vida. Las más reconocidas son: artritis reumatoidea (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren (SS), esclerosis sistémica progresiva (ESP), polimiositis (PM) y dermatomiositis (DM), enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC). (Abumohor, 2012; Kumar y Aggarwal, 2010).

Los anticuerpos antinucleares son inmunoglobulinas que reconocen componentes celulares autólogos (nucleares y citoplasmáticos). Además de los ANA autoinmunes, pueden estar en circulación ANA infecciosos y naturales. La detección de ANA debe realizarse mediante Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) en líneas celulares como prueba de tamizado inicial debido a su alta sensibilidad. Una muestra positiva para ANA, detectados mediante IFI, debe confirmarse mediante técnicas más sensibles y específicas como ELISA, electroinmunotransferencia (Western blot) u otras. Los ANA detectados por IFI deben ser evaluados en base al patrón y al título. La detección específica de diversos autoanticuerpos (anti-ENA, ADNcd) resulta útil en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedades autoinmunes. Por tal motivo, su detección debe realizarse de manera ordenada y razonable, empleando las guías o estrategias enfocadas al buen uso e interpretación de la presencia de autoanticuerpos (Cabiedes y Nuñez, 2010).

Amich, Salve y Prieto (1994) aseguran que la aparición de enfermedades autoinmunes depende al menos de tres mecanismos que comprenden el contacto entre el antígeno y las células del sistema inmunitario:

Teoría de la selección clónica de Burnett. Consiste en la eliminación del clon de células inmunitarias programadas para reaccionar contra el antígeno. Esta teoría postula existencia de un clon de linfocitos mutantes, pero sin antígeno de superficie (mutantes antígenicamente negativos), que por tanto no son destruidos por linfocitos normales; sobreviven, se sensibilizan y atacan algún órgano del organismo.

Teoría del antígeno secuestrado. Algunas sustancias permanecen aisladas anatómicamente, sin posibilidad de contacto con sistema inmunitario (antígenos inaccesibles), razón por la que el organismo no las reconoce como propias, en el curso de determinados procesos inflamatorios pueden quedar expuestos a la circulación general y el organismo manifiesta entonces una respuesta frente a esos antígenos, para los cuales no se estableció una tolerancia natural durante el periodo fetal, dada su inaccesibilidad.

Sistema Inmunológico Hipoactivo o Deficiente. La enfermedad se origina por la persistencia de un antígeno microbiano. Este mecanismo está basado en las relaciones observadas en clínica entre síndromes de deficiencia inmunológica y el aumento de la frecuencia de anomalías inmunitarias. En los casos de infecciones crónicas, la fijación excesiva de antígeno origina una inducción de insensibilidad en las células del sistema inmunitario del huésped.

## **CAPITULO 3. METODOLOGÍA**

### **3.1 Tipo y diseño de Investigación.**

Tipo de investigación es cuantitativo, observacional, descriptivo, transversal.

Diseño de investigación es no experimental.

### **3.2 Unidad de análisis**

Historia clínica del paciente con enfermedad del tejido conectivo.

### **3.3 Población de estudio**

Según los registros del servicio de estadística del Hospital Nacional Arzobispo Loayza son 1200 Historias clínicas de pacientes con enfermedad del tejido conectivo.

### **3.4 Tamaño de muestra**

Muestreo probabilístico, para determinar el tamaño de la muestra se utilizó la fórmula matemática. (Anexo 8.2)

La muestra es de 291 historias clínicas de pacientes con enfermedad del tejido conectivo entre enero y junio del 2017.

### **3.5 Selección de muestra**

#### ***3.5.1 Criterios de inclusión***

Historias clínicas de pacientes con enfermedad del tejido conectivo debidamente llenadas que presenten resultados a los anticuerpos antinucleares por la técnica Inmunofluorescencia Indirecta y anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles por la técnica Inmunobloting entre enero y junio del 2017.

### **3.5.2 Criterios de exclusión**

Historia clínica de los pacientes con los datos incompletos e historias clínicas que contengan resultados de anticuerpos antinucleares y anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles positivo por la técnica ELISA en pozo (Ensayo por Inmunoadsorción Ligado A Enzimas).

## **3.6 Técnicas de recolección de Datos**

Se procesaron las muestras y se revisaron todos los resultados de exámenes de laboratorio clínico de anticuerpos antinucleares realizados por Inmunofluorescencia Indirecta y exámenes de los anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles realizados por Immunoblot entre Enero y Junio del 2017. Se obtuvo información de las historias clínicas de todos los sujetos que presentan resultados al ANA y Anti- ENA positivo con diagnóstico clínico de enfermedad del Tejido Conectivo atendidos entre enero y junio del 2017 y que presenten los siguientes datos completos:

Número de historia clínica, año de admisión, sexo, edad, fecha de nacimiento, fecha y el patrón de tinción de anticuerpos antinucleares positivos, fecha y el anticuerpo contra antígenos nucleares extraíbles positivos, luego se procedió a llenar la ficha de registro de datos (Anexo 8.3).

## **3.7 Análisis e interpretación de la información**

Los datos son presentados en frecuencias, en tablas; fueron analizados la relación de los patrones de tinción de anticuerpos antinucleares y los anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles utilizando la prueba estadística el Chi cuadrado de Pearson para las variables categóricas, un valor de  $p < 0,05$  se consideró significativo. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el paquete estadístico SPSS versión 20 para Windows Xp.



### **3.8 Consideración ética**

Se solicitó para el manejo de la historia clínicas el permiso a los responsables que velan por el cuidado y conservación de las historias clínicas.

Se respetó la confidencialidad del contenido de la historia clínica, así como el de los resultados.

Este estudio fue conducido de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, fue evaluado y aprobado por el comité de ética en investigación del Instituto de Ética en Salud de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos Acta N°1811 con código de proyecto N° 0014, el trabajo de investigación fue aprobado por el comité de ética de Investigación Institucional y la Dirección general del Hospital Nacional Arzobispo Loayza con Expediente N°007645.

### **3.9 Identificación de variables**

#### **3.9.1 Variable 1**

Patrones de tinción de anticuerpos antinucleares: Según el valor expresado es una variable cualitativa nominal y según el número de valores es una variable politómica.

#### **3.9.2 Variable 2**

Anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles: Según el valor expresado es una variable cualitativa nominal y según número de valores es una variable politómica.

### 3.10 Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADORES	UNIDAD FINAL
<b>Variable 1.</b> <b>Patrones de tinción de anticuerpos antinucleares (ICAP, 2015).</b>	Marcaje fluorescente de los anticuerpos antinucleares en el núcleo o en el citoplasma de células Hep- 2 ( <b>Menor y col. 2017</b> )	Son los Patrones que se detectan por Inmunofluorescencia Indirecta en células HEp-2, utilizando sueros de pacientes con enfermedad del tejido conectivo ( <b>Coons y col. ,1950; Hoffman y col., 2002</b> ).	Patrón de fluorescencia en el núcleo	Patrón homogéneo  Patrón moteado  Patrón centromérico  Patrón nucleolares	Presencia...1 Ausencia ...0  Presencia...1 Ausencia ...0  Presencia...1 Ausencia ...0  Presencia...1 Ausencia ...0
			Patrón de fluorescencia citoplasmático	Patrón citoplasmático  Patrón granular	Presencia...1 Ausencia ...0  Presencia...1 Ausencia ...0
			Patrón de fluorescencia del huso mitótico	Patrón NuMA1  Patrón centriolo	Presencia...1 Ausencia ...0  Presencia...1 Ausencia ...0

Fuente: Autor.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADORES	UNIDAD FINAL
<b>Variable 2</b> <b>Anticuerpos contra</b> <b>antígenos nucleares</b> <b>extraíbles</b>	Anticuerpos específicos dirigidos contra antígenos asociados al ADN y proteínas asociadas al ARN. <b>(Cabiedes &amp; Nuñez, 2010).</b>	Son los anticuerpos específicos que se detectan por Immunoblot, utilizando sueros de pacientes con enfermedad del tejido conectivo <b>(Bielsa, 2010).</b>	Nucleosoma(cromatina)	Anti- dsDNA Anti-Nucleosomas Anti- Histonas	Presencia...1 Ausencia ...0 Presencia...1 Ausencia ...0 Presencia...1 Ausencia ...0
			Núcleolo	Anti- PM-Scl	Presencia...1 Ausencia...0
			Nucleoplasma Proteínas no histonas asociadas al ADN	Anti- Scl-70 Anti- CENP B Anti- PCNA	Presencia...1 Ausencia ...0 Presencia...1 Ausencia ...0 Presencia...1 Ausencia... 0
			Nucleoplasma Proteínas no histonas asociadas al ARN	Anti- nRNP/Sm Anti- Sm Anti- SS-A /Ro Anti- Ro-52 Anti- SS-B/La	Presencia...1 Ausencia ...0 Presencia...1 Ausencia ...0 Presencia...1 Ausencia... 0 Presencia...1 Ausencia... 0
			Citoplasma Proteínas no histonas asociadas al ARN	Anti- SS-A Anti- Rib.P- proteína Anti- Jo-1	Presencia...1 Ausencia...0 Presencia...1 Ausencia...0 Presencia...1 Ausencia...0
			Citoplasma Proteínas no histonas asociadas al ARN y ADN	Anti- AMA M2	Presencia...1 Ausencia... 0

**Fuente: Autor.**

### 3.11 Metodología de Inmunofluorescencia Indirecta (IFI - ANA).

**Preparación del buffer:** Diluir un sobre de PBS en 1 litro de agua destilada y agregar un frasco de tween 20, agitar suavemente.

**Preparación de la muestra (suero):** Diluir 990 µl de buffer con 10 µl de muestra (1:100). Homogeneizar los tubos en el vortex aproximadamente por 5 segundos. Colocar 30 µl del suero diluido inmediatamente, asegurándose que coincida la ranura de la placa, incubar durante 30 minutos. Lavar con el buffer, enjuagando la lámina previamente y luego dejándola por 5 minutos en el frasco Coplin. Cargar 30 µl de conjugado correspondiente al kit Hep 20-10 Euroimmun AG (GERMANY) en cada cuadrante de placa Tray. Colocar inmediatamente la impronta correspondiente asegurándose que coincida la ranura de la placa. Incubar durante 45 minutos, protegiendo de la exposición a la luz. Luego lavar usando el buffer, enjuagando la lámina previamente, dejándola por 6 minutos en el frasco de Coplin. Agregar una gota de glicerol y colocar la lámina cubreobjetos. Observar al microscopio de fluorescencia a objetivo de 40 X.

**Importante:** Se colocaron control positivo estandarizado en cada impronta, suero humano con anticuerpos antinucleares (ANA) patrón homogéneo grado IV, azida de sodio 0,95 g/L. La especificidad del Control Positivo ANA está verificada frente al suero de referencia AF/CDC del Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, USA y se colocaron control negativo estandarizado en cada impronta, suero humano negativo a tamizaje infeccioso y AAN negativo. Se numeraron las improntas en caso de correr más de 10 muestras y rápidamente para evitar desecación de la impronta.

### 3.12 Metodología de Immunoblot (Anti -ENA)

**Preparación del buffer:** El buffer concentrado del trabajo se diluye 1/10 con agua destilada. Preparación de la muestra (suero): Diluir 1500 µl de buffer con 15 µl de muestra (1:101).

Activar las tiras llevándolas a un soporte de plástico y colocando 1600 µl de buffer. Homogenizar en rotador por 6 minutos.

Eliminar el buffer y colocar 1515 µl de muestra diluida, dejarlo en rotador por 30 minutos

Eliminar el contenido existente y proceder a realizar el lavado. Colocando 1500 µl de buffer por 5 minutos en rotación. Repetir este pasó dos veces más.

Eliminar el contenido y colocar 1500 µl de conjugado (listo para usar) correspondiente al kit ANA prolife 3 Euroline Euroimmun (GERMANY). Dejarlo por 30 minutos en el rotador

Eliminar el contenido y proceder a realizar el lavado. Colocando 1500 µl de buffer por 5 minutos en rotación.

Eliminar el contenido y colocar 1500 µl de sustrato (listo para usar). dejarlo por 10 minutos en el rotador en oscuridad.

Eliminar el contenido existente y proceder a realizar el lavado. Colocando 1500 µl de agua destilada por 5 minutos en rotación. Repetir este pasó dos veces más.

Secar en estufa y leer en el escáner.

**Importante:** Se colocaron control positivo estandarizado en la tira de reacción Immunoblot, control Positivo fue suero humano con anticuerpos anti-SSA(Ro), anti-SSB(La), anti-Sm, anti-Sm/RNP, antiJo1 y anti-Scl70, azida de sodio 15 mmol/L. Calibrados frente al correspondiente suero de referencia ANA de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, USA y se colocaron control negativo estandarizado, suero humano negativo a tamizaje infeccioso y anticuerpos antinucleares negativo.

## CAPITULO 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. Presentación de resultados

#### **Patrones de tinción de anticuerpos antinucleares detectados por Inmunofluorescencia Indirecta.**

Se procesaron muestras de sangre y se revisaron 291 historias clínicas de pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. La frecuencia de patrones de tinción de anticuerpos antinucleares en células Hep 20-10 detectados en los pacientes e identificados por Inmunofluorescencia Indirecta fue de 322(100%). La positividad de reactividad más frecuente de anticuerpos antinucleares fue 135(41,93%) patrón moteado, 109(33,85%) patrón homogéneo, 34(10,56%) patrón centromérico, 25(7,76%) patrón citoplasmático, 9(2,80%) patrón nucleolar. (Ver Tabla 1).

**Tabla 1. Patrones de tinción de anticuerpos antinucleares detectados por inmunofluorescencia indirecta en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017.**

<b>Patrones de tinción de anticuerpos antinucleares</b>	<b>n°</b>	<b>%</b>
Patrón Moteado	135	41,93
Patrón Homogéneo	109	33,85
Patrón Centromérico	34	10,56
Patrón Citoplasmático	25	7,76
Patrón Nucleolar	9	2,80
Patrón antígeno nuclear de células en proliferación (PCNA)	6	1,86
Patrón aparato mitótico nuclear (NUMA 1 Huso Acromático)	3	0,93
Patrón lisosoma	1	0,31
<b>Total</b>	<b>322</b>	<b>100,00</b>

Los títulos de positividad de los anticuerpos antinucleares obtenidos por Inmunofluorescencia Indirecta en pacientes con enfermedad del tejido

conectivo fueron 1:320,1:1000,1:3200,1:10000 con frecuencia 114(39,2%),149(51,2%),23(7,9%),5(1,7%) respectivamente. (Ver Tabla 2).

**Tabla 2. Títulos de positividad de Anticuerpos antinucleares identificados en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio del 2017**

TITULOS	$f_i$	$F_i$	$h_i$	$H_i$
1: 320	114	114	39,2	39,2
1:1000	149	263	51,2	90,4
1: 3200	23	286	7,9	98,3
1: 10000	5	291	1,7	100,0
Total	291		100,0	

**Fuente. Autor.**

De los 291 casos de pacientes con enfermedad del tejido conectivo, el 85(29,21%) presentaron lupus eritematoso sistémico, 77(26,46%) síndrome de Sjögren, 72(24,74%) enfermedad mixta del tejido conectivo, 34(11,68%) CREST, 15(5,15%) esclerodermia y 8(2,75%) polimiositis. (Ver Tabla 3).

**Tabla 3. Pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017.**

<b>Pacientes con enfermedad del tejido conectivo</b>	<b>n°</b>	<b>%</b>
Lupus eritematoso sistémico	85	29,21
síndrome de Sjögren	77	26,46
Enfermedad Mixta del tejido conectivo	72	24,74
CREST (Esclerosis sistémica progresiva limitada)	34	11,68
Esclerodermia	15	5,15
Polimiositis	8	2,75
<b>Total</b>	<b>291</b>	<b>100,00</b>

**Fuente. Autor.**

#### **Anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles identificados por Immunoblot.**

La frecuencia de los anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio del 2017 identificados por Immunoblot fue de 789(100%). La positividad de reactividad más frecuente de anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles fue 130(16,47%) Anti-Ro 52 , 100(12,67%) Anti-RNP/SM, 87(11,02%) Anti-SSA, 76(9,63%) Anti-dsDNA, 73(9,25%) Anti-SM, 63(7,98%) Anti-histonas, 60(7,60%) Anti-nucleosomas, 42(5,32%) Anti-SSB, 38(4,88%) Anti-Cenp B, 36(4,56%) Anti RIB-p.protein, 32(4,05%) Anti- Scl, 18(2,28%) Anti-M2, 16(2,02%) Anti-Jo1, 10(1,26%) Anti-PCNA, 8(1,01%) Anti- PM 100. (Ver Tabla 4).



**Tabla 4. Anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo identificados por Immunoblot en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.**

<b>Anticuerpos contra antígenos nucleares</b>	<b>n°</b>	<b>%</b>
<b>extraíbles</b>		
Anti- RO 52	130	16.47
Anti- RNP/SM	100	12.67
Anti- SSA/Ro	87	11.02
Anti- dsDNA	76	9.63
Anti- SM	73	9.25
Anti- histonas	63	7.98
Anti- nucleosomas	60	7.60
Anti- SSB/La	42	5.32
Anti- Cenp B	38	4.88
Anti- Rib p. protein	36	4.56
Anti- Scl	32	4.05
Anti- M2	18	2.28
Anti- Jo1	16	2.02
Anti- PCNA	10	1.26
Anti- PM 100	8	1.01
Total	789	100.00

**Fuente. Autor.**

***Relación entre los patrones de tinción de anticuerpos antinucleares y los anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles.***

Se mostró que 47(74,6%) casos de pacientes con enfermedad del tejido conectivo presentaron patrón homogéneo y los anti- histonas. (Ver Tabla 5).

Existe relación significativa  $p < 0,01$  del patrón homogéneo y los anti- histonas en pacientes con enfermedad del tejido conectivo con la prueba chi-cuadrado de pearson. (Ver anexo 8.5, tabla 6).

**Tabla 5. Relación entre el patrón homogéneo y los anti - histonas en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017**

			Anti- Histonas		Total
			0	1	
Patrón Homogéneo	0	Recuento	166	16	182
		% dentro de Patrón homogéneo	91,2%	8,8%	100,0%
		% dentro de Anti-Histonas	72,8%	25,4%	62,5%
		% del total	57,0%	5,5%	62,5%
	1	Recuento	62	47	109
		% dentro de Patrón Homogéneo	56,9%	43,1%	100,0%
		% dentro de Anti-histonas	27,2%	74,6%	37,5%
		% del total	21,3%	16,2%	37,5%
Total		Recuento	228	63	291
		% dentro de Patrón homogéneo	78,4%	21,6%	100,0%
		% dentro de Anti-histonas	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	78,4%	21,6%	100,0%

Ausencia = 0; Presencia =1; IC=95%; Chi-cuadrado=47,36;  $p < 0,001$ ; Odds Ratio =7,86; Limites de Confianza Inferior=4,16; Limites de Confianza Superior=15,11.

**Fuente. Autor.**

El 45(75,0%) casos de pacientes con enfermedad del tejido conectivo presentaron patrón homogéneo y los anti -Nucleosomas. (Ver Tabla 7). Existe relación significativa  $p < 0,01$  del patrón homogéneo y los anti-nucleosomas en pacientes con enfermedad del tejido conectivo con la técnica chi-cuadrado de pearson. (Ver anexo 8.6, Tabla 8).

**Tabla 7. Relación entre el patrón homogéneo y los anti - nucleosomas en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017.**

		Anti-Nucleosomas		Total	
		0	1		
Patrón Homogéneo	0	Recuento	167	15	182
		% dentro de Patrón Homogéneo	91,8%	8,2%	100,0%
		% dentro de Anti-nucleosomas	72,3%	25,0%	62,5%
		% del total	57,4%	5,2%	62,5%
	1	Recuento	64	45	109
		% dentro de Patrón homogéneo	58,7%	41,3%	100,0%
		% dentro de Anti-nucleosomas	27,7%	75,0%	37,5%
		% del total	22,0%	15,5%	37,5%
Total		Recuento	231	60	291
		% dentro de Patrón homogéneo	79,4%	20,6%	100,0%
		% dentro de Anti-nucleosomas	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	79,4%	20,6%	100,0%

Ausencia = 0; Presencia =1; IC=95%; Chi-cuadrado=45,47;  $p < 0,001$ ; Odds Ratio =7,76; Límites de Confianza Inferior=4,09; Límites de Confianza Superior=15,28.

**Fuente. Autor.**

El 28(21,5%) casos de enfermedad del tejido conectivo presentaron patrón homogéneo y anti- Ro52. (Ver Tabla 9)

Existe relación significativa  $p < 0,01$  del patrón homogéneo y los anti-Ro52 en pacientes con enfermedad del tejido conectivo con la técnica chi-cuadrado de pearson. (Ver anexo 8.7, Tabla 10)

**Tabla 9. Relación entre el patrón homogéneo y los anti- Ro 52 en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio del 2017.**

		Anti - Ro52		Total	
		0	1		
Patrón Homogéneo	0	Recuento	80	102	182
		% dentro de Patrón Homogéneo	44,0%	56,0%	100,0%
		% dentro de Anti-Ro52	49,7%	78,5%	62,5%
		% del total	27,5%	35,1%	62,5%
	1	Recuento	81	28	109
		% dentro de Patrón Homogéneo	74,3%	25,7%	100,0%
		% dentro de Anti-Ro52	50,3%	21,5%	37,5%
		% del total	27,8%	9,6%	37,5%
Total		Recuento	161	130	291
		% dentro de Patrón Homogéneo	55,3%	44,7%	100,0%
		% dentro de Anti-Ro52	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	55,3%	44,7%	100,0%

Ausencia = 0; Presencia =1; IC=95%; Chi-cuadrado=25,42;  $p < 0,001$ ; Odds Ratio =0,27; Límites de Confianza Inferior=0,16; Límites de Confianza Superior=0,45.

**Fuente. Autor.**

El 40(40,0%) casos de pacientes con enfermedad del tejido conectivo presentaron patrón homogéneo y anti-RNP/SM. (Ver Tabla 11).

No existe relación significativa  $p < 0,05$  del patrón homogéneo y los anti-RNP/SM en pacientes con enfermedad del tejido conectivo con la técnica chi-cuadrado de Pearson. (Ver Anexo 8.8 Tabla 12).

**Tabla 11. Relación entre el patrón homogéneo y los anti- RNP/Sm en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017.**

			Anti- RNP/Sm		Total
			0	1	
Patrón Homogéneo	0	Recuento	122	60	182
		% dentro de Patrón Homogéneo	67,0%	33,0%	100,0%
		% dentro de Anti-RNP/Sm	63,9%	60,0%	62,5%
		% del total	41,9%	20,6%	62,5%
	1	Recuento	69	40	109
		% dentro de Patrón Homogéneo	63,3%	36,7%	100,0%
		% dentro de Anti-RNP/Sm	36,1%	40,0%	37,5%
		% del total	23,7%	13,7%	37,5%
Total	Recuento	191	100	291	
	% dentro de Patrón Homogéneo	65,6%	34,4%	100,0%	
	% dentro de Anti-RNP/Sm	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	65,6%	34,4%	100,0%	

Ausencia = 0; Presencia =1; IC=95%; Chi-cuadrado=0,421;  $p<0,001$ ; Odds Ratio =1,17; Limites de Confianza Inferior=0,71; Limites de Confianza Superior=1,93.

**Fuente. Autor.**

El 49(64,5%) casos de pacientes con enfermedad del tejido conectivo presentaron patrón homogéneo y anti-dsDNA. (Ver Tabla 13).

Existe relación significativa  $p < 0,05$  del patrón homogéneo y los anti-dsDNA en pacientes con enfermedad del tejido conectivo con la técnica chi-cuadrado de pearson. (Ver Anexo 8.9 Tabla 14).

**Tabla 13. Relación entre el patrón homogéneo y los anti – dsDNA en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio del 2017**

		Anti – dsDNA		Total	
		0	1		
Patrón Homogéneo	0	Recuento	155	27	182
		% dentro de Patrón Homogéneo	85,2%	14,8%	100,0%
		% dentro de Anti – dsDNA	72,1%	35,5%	62,5%
		% del total	53,3%	9,3%	62,5%
	1	Recuento	60	49	109
		% dentro de Patrón Homogéneo	55,0%	45,0%	100,0%
		% dentro de Anti – dsDNA	27,9%	64,5%	37,5%
		% del total	20,6%	16,8%	37,5%
Total	Recuento	215	76	291	
	% dentro de Patrón Homogéneo	73,9%	26,1%	100,0%	
	% dentro de Anti – dsDNA	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	73,9%	26,1%	100,0%	

Ausencia = 0; Presencia =1; IC=95%; Chi-cuadrado=32,04;  $p<0,001$ ; Odds Ratio =4,66; Limites de Confianza Inferior=2,68; Limites de Confianza Superior=8,21.

**Fuente. Autor.**

El 47(74,6%) de los pacientes tenían Anti histonas, 45(75,0%) pacientes tenían anti-nucleosomas, 28(21,5%) pacientes tenían Anti-Ro 52, 2(5,3%) pacientes tenían Anti-Cenp B ,20(23,0%) pacientes tenían Anti-SSA, 7(16,7%) pacientes tenían Anti-SSB, 49(64,5%) pacientes tenían Anti-dsDNA, 35(47,9%) pacientes tenían Anti-SM, 19(52,8%) de los pacientes tenían Anti-Rib p. protein, 6(33,3%) de los pacientes tenían

Anti- M2, 40(40,0%) pacientes tenían Anti- RNP/SM , 16(50,0%) pacientes tenían Anti-Scl, 5(31,2%) de los pacientes tenían Anti- Jo1, 2(20,0%) tenían Anti- PCNA y 5(62,5%) de los pacientes tenían Anti-PM100 con patrón homogéneo.

Existe relación significativa  $p < 0,05$  del patrón homogéneo con los Anti-histonas ( $X^2 = 47,36$ ;  $p=0,000$ ;  $OR=7,8$ ), Anti-nucleosomas( $X^2=45,47$ ;  $p=0,000$ ;  $OR=7,76$ ), Anti-Ro 52( $X^2=25,41$ ;  $p=0,000$ ;  $OR=0,27$ ), Anti-Cenp B( $X^2=19,33$ ;  $p=0,000$ ;  $OR=0,076$ ), Anti-SSA( $X^2=11,09$ ;  $p=0,001$ ;  $OR=0,38$ ), Anti-SSB( $X^2=9,05$ ;  $p=0,003$ ;  $OR=0,28$ ), Anti-dsDNA( $X^2=32,04$ ;  $p=0,000$ ;  $OR=4,66$ ) y Anti-SM( $X^2=4,57$ ;  $p=0,037$ ;  $OR=1,79$ ) con la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. No existe relación significativa  $p > 0,05$  del patrón homogéneo con los Anti-Rib p. protein ( $X^2=4,11$ ;  $p=0,064$ ;  $OR=2,04$ ), Anti- M2( $X^2=0,13$ ;  $p=0,805$ ;  $OR=0,82$ ), Anti- RNP/SM ( $X^2=0,42$ ;  $p=0,526$ ;  $OR=1,178$ ), Anti-Scl ( $X^2=2,41$ ;  $p=0,126$ ;  $OR=1,78$ ), Anti- Jo1( $X^2=0,27$ ;  $p=0,792$ ;  $OR=0,74$ ) con la prueba Chi-cuadrado de Pearson. No existe relación significativa  $p > 0,05$  del patrón homogéneo con los Anti- PCNA ( $p=0,330$ ;  $OR=0,40$ ) y Anti-PM100( $p=0,156$ ;  $OR=2,86$ ) con el estadístico exacto de Fisher.

El 91(70,0%) casos de pacientes con enfermedad del tejido conectivo presentaron patrón moteado y Anti-Ro 52. (Ver Tabla15).

Existe relación significativa  $p < 0,01$  del patrón moteado y los anti-Ro52 en pacientes con enfermedad del tejido conectivo con la técnica chi-cuadrado de pearson. (Ver anexo 8.10 Tabla 16).

**Tabla 15. Relación entre el patrón moteado y el anti – Ro 52 en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017.**

			Anti- Ro52		Total
			0	1	
Patrón Moteado	0	Recuento	117	39	156
		% dentro de Patrón Moteado	75,0%	25,0%	100,0%
		% dentro de Anti-Ro52	72,7%	30,0%	53,6%
		% del total	40,2%	13,4%	53,6%
	1	Recuento	44	91	135
		% dentro de Patrón Moteado	32,6%	67,4%	100,0%
		% dentro de Anti-Ro52	27,3%	70,0%	46,4%
		% del total	15,1%	31,3%	46,4%
Total		Recuento	161	130	291
		% dentro de Patrón Moteado	55,3%	44,7%	100,0%
		% dentro de Anti-Ro52	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	55,3%	44,7%	100,0%

Ausencia = 0; Presencia =1; IC=95%; Chi-cuadrado=52,65;  $p < 0,001$ ; Odds Ratio =6,20; Limites de Confianza Inferior=3,72; Limites de Confianza Superior=10,34.

**Fuente. Autor.**

El 56(56,0%) casos de enfermedad del tejido conectivo presentaron patrón moteado y Anti-RNP/Sm. (Ver Tabla 17).



Existe relación significativa  $p < 0,05$  del patrón moteado y los Anti-RNP/Sm en pacientes con enfermedad del tejido conectivo con la técnica chi-cuadrado de pearson. (Ver Tabla 18).

**Tabla 17. Relación entre el patrón moteado y los Anti – RNP/Sm en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio del 2017.**

		Anti RNP/Sm		Total
		0	1	
Patrón Moteado	0			
	Recuento	112	44	156
	% dentro de Patrón Moteado	71,8%	28,2%	100,0%
	% dentro de Anti-RNP/Sm	58,6%	44,0%	53,6%
	% del total	38,5%	15,1%	53,6%
	1			
	Recuento	79	56	135
	% dentro de Patrón Moteado	58,5%	41,5%	100,0%
Total	% dentro de Anti-RNP/Sm	41,4%	56,0%	46,4%
	% del total	27,1%	19,2%	46,4%
	Recuento	191	100	291
	% dentro de Patrón Moteado	65,6%	34,4%	100,0%
	% dentro de Anti-RNP/Sm	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	65,6%	34,4%	100,0%

Ausencia = 0; Presencia =1; IC=95%; Chi-cuadrado= 5,65;  $p < 0,001$ ; Odds Ratio =1,80; Limites de Confianza Inferior=1,10; Limites de Confianza Superior=2,94.

**Fuente. Autor.**

El 33(45,2%) casos de enfermedad del tejido conectivo presentaron patrón moteado y Anti-SM. (Ver Tabla 19).

No existe relación significativa  $p > 0,05$  del patrón moteado y los anti-SM en pacientes con enfermedad del tejido conectivo con la técnica chi-cuadrado de pearson. (Ver Anexo 8.12 Tabla 20).

**Tabla 19. Relación entre el patrón moteado y los anti- Sm en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017.**

		Anti-Sm		Total
		0	1	
Patrón Moteado	0			
	Recuento	116	40	156
	% dentro de Patrón Moteado	74,4%	25,6%	100,0%
	% dentro de Anti-Sm	53,2%	54,8%	53,6%
	% del total	39,9%	13,7%	53,6%
	1			
	Recuento	102	33	135
	% dentro de Patrón Moteado	75,6%	24,4%	100,0%
Total	% dentro de Anti-Sm	46,8%	45,2%	46,4%
	% del total	35,1%	11,3%	46,4%
	Recuento	218	73	291
	% dentro de Patrón Moteado	74,9%	25,1%	100,0%
	% dentro de Anti-Sm	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	74,9%	25,1%	100,0%

Ausencia = 0; Presencia =1; IC=95%; Chi-cuadrado=0,05;  $p=0,892$ ; Odds Ratio =0,93; Limites de Confianza Inferior=0,54; Limites de Confianza Superior=1,6.

**Fuente. Autor.**

El 18(28,6%) de los pacientes tenían Anti-histonas,16(26,7%) de los pacientes tenían Anti-nucleosomas, el 91(70,0%) de pacientes tenían Anti-Ro 52, 8(21,1%) de los pacientes tenían Anti-Cenp B, 60(69,0%) de

los pacientes tenían Anti-SSA, 34(81,0%) de pacientes tenían Anti-SSB,26(34,2%) de los pacientes tenían Anti-dsDNA, 56(56,0%) de pacientes tenían Anti-RNP/SM,19(52,8%) de pacientes tenían Anti- Rib p protein,6(33,3%) de pacientes tenían Anti-M2, 14(43,8%) pacientes tenían Anti-Scl , 4(25,0%) de pacientes tenían Anti-Jo1, 33(45,2%) de pacientes tenían Anti-SM,3(30%) pacientes tenían Anti- PCNA y 1(12,5%) caso tenía Anti-PM100 con patrón Moteado.

Existe relación significativa  $p < 0,05$  del patrón moteado con los Anti-histonas( $X^2=10,26$ ;  $p=0,002$ ;OR=0,379), Anti-nucleosomas( $X^2=112,82$ ;  $p=0,001$ ;OR=0,342), Anti-Ro 52( $X^2=52,65$ ;  $p=0,000$ ;OR=6,20), Anti-Cenp B( $X^2=11,28$ ;  $p=0,001$ ;OR=0,26), Anti-SSA( $X^2=25,42$ ;  $p=0,000$ ;OR=3,82), Anti-SSB( $X^2=23,57$ ;  $p=0,000$ ;OR=6,22),Anti-dsDNA( $X^2=6,13$ ;  $p=0,016$ ;OR=0,50) y Anti-RNP/SM( $X^2=5,65$ ;  $p=0,019$ ;OR=1,80) con la prueba Chi-cuadrado de Pearson. No existe relación significativa  $p > 0,05$  del patrón moteado con los Anti- Rib p protein ( $X^2=0,67$ ;  $p=0,476$ ; OR=1,33), Anti-M2( $X^2=1,31$ ;  $p=0,331$ ;OR=0,55), Anti-Scl ( $X^2=0,10$ ;  $p=0,852$ ;OR=0,88), Anti-Jo1( $X^2=3,11$ ;  $p=0,120$ ;OR=0,36), Anti-SM ( $X^2=0,55$ ;  $p=0,892$ ;OR=0,93) con la prueba Chi-cuadrado de Pearson. No existe relación significativa  $p > 0,05$  del patrón moteado con los Anti- PCNA ( $p=0,348$ ; OR=0,48) y Anti-PM100( $p=0,072$ ; OR=0,15) con el estadístico exacto de Fisher.

El 30(78,9%) casos de pacientes con enfermedad del tejido conectivo presentaron patrón centromérico y los anti-Cenp B. (Ver Tabla 21).

Existe relación significativa  $p < 0,01$  del patrón centromérico y los anti-Cenp B en pacientes con enfermedad del tejido conectivo con el estadístico exacto de Fisher. (Ver Anexo 8.13 Tabla 22).

**Tabla 21. Relación entre el patrón centromérico y los anti- Cenp B en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017**

		Anti- Cenp B		Total	
		0	1		
Patrón centromérico	0	Recuento	249	8	257
		% dentro de Patrón centromérico	96,9%	3,1%	100,0%
		% dentro de Anti-Cenp B	98,4%	21,1%	88,3%
		% del total	85,6%	2,7%	88,3%
	1	Recuento	4	30	34
		% dentro de Patrón centromérico	11,8%	88,2%	100,0%
		% dentro de Anti-Cenp B	1,6%	78,9%	11,7%
		% del total	1,4%	10,3%	11,7%
Total	Recuento	253	38	291	
	% dentro de Patrón centromérico	86,9%	13,1%	100,0%	
	% dentro de Anti-Cenp B	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	86,9%	13,1%	100,0%	

Ausencia = 0; Presencia =1; IC=95%; Estadístico exacto de Fisher  $p < 0,001$ ; Odds Ratio =233,43; Limites de Confianza Inferior=66,31; Limites de Confianza Superior=821,79.

**Fuente. Autor.**

El 4(4,0%) casos de enfermedad del tejido conectivo presentaron patrón centromérico y anti-RNP/Sm. (Ver Tabla 23).

Existe relación significativa  $p < 0,05$  del patrón centromérico y los Anti-RNP/SM en pacientes con enfermedad del tejido conectivo con la técnica chi-cuadrado de pearson. (Ver Anexo 8.14 Tabla 24).

**Tabla 23. Relación entre el patrón centromérico y los anti- RNP/Sm en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017.**

		Anti- RNP/Sm		Total	
		0	1		
Patrón centromérico	0	Recuento	161	96	257
		% dentro de Patrón centromérico	62,6%	37,4%	100,0%
		% dentro de Anti-RNP/Sm	84,3%	96,0%	88,3%
		% del total	55,3%	33,0%	88,3%
	1	Recuento	30	4	34
		% dentro de Patrón centromérico	88,2%	11,8%	100,0%
		% dentro de Anti-RNP/Sm	15,7%	4,0%	11,7%
		% del total	10,3%	1,4%	11,7%
Total	Recuento	191	100	291	
	% dentro de Patrón centromérico	65,6%	34,4%	100,0%	
	% dentro de ANTI.RNPSM	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	65,6%	34,4%	100,0%	

Ausencia = 0; Presencia =1; IC=95%; Chi cuadrado=8,71,  $p=0,003$ ; Odds Ratio =0,22; Limites de Confianza Inferior=0,07; Limites de Confianza Superior=0,65.

**Fuente. Autor.**

El 2(3,3%) de pacientes tenían Anti-nucleosomas, 7(5,4%) de pacientes tenían Anti-Ro 52, 5(5,7%) de pacientes tenían Anti-SSA, 4(4,0%) de pacientes tenían Anti-RNP/SM, 3(3,9%) pacientes tenían Anti-dsDNA, 30(78,9%) pacientes tenían Anti-Cenp B, 5(27,8%) pacientes tenían Anti-M2, 3(4,8%) pacientes tenían Anti-histonas, 5(6,8%) pacientes tenían Anti-Sm, 1(2,8%) pacientes tenían Anti-Rib p protein, 2(4,8%) pacientes tenían Anti-SSB, 4(12,5%) pacientes tenían Anti-Scl, 1(6,2%) paciente tenía Anti-Jo1, 1(10,0%) caso tenía Anti-PCNA, 1(12,5%) caso tenía Anti-PM100 con patrón centromérico.

Existe relación significativa  $p < 0,05$  del patrón centromérico con los Anti-nucleosomas ( $X^2=5,10$ ;  $p=0,023$ ;  $OR=0,21$ ), Anti-Ro 52 ( $X^2=9,03$ ;  $p=0,003$ ;  $OR=0,28$ ), Anti-SSA ( $X^2=4,23$ ;  $p=0,046$ ;  $OR=0,36$ ), Anti-RNP/SM ( $X^2=8,71$ ;  $p=0,003$ ;  $OR=0,22$ ), Anti-dsDNA ( $X^2=5,96$ ;  $p=0,013$ ;  $OR=0,24$ ) con la prueba Chi-cuadrado de Pearson. Existe relación significativa  $p < 0,05$  del patrón centromérico con los Anti-Cenp B ( $p=0,000$ ;  $OR=233,43$ ), Anti-M2 ( $p=0,045$ ;  $OR=3,23$ ) con el estadístico exacto de Fisher.

No existe relación significativa  $p > 0,05$  del patrón centromérico con los Anti-histonas ( $X^2=3,73$ ;  $p=0,074$ ;  $OR=0,31$ ), Anti-Sm ( $X^2=2,20$ ;  $p=0,205$ ;  $OR=0,479$ ) con la prueba Chi-cuadrado de Pearson y no existe relación con los Anti-Rib p protein ( $p=0,095$ ;  $OR=0,19$ ), Anti-SSB ( $p=0,192$ ;  $OR=0,33$ ), Anti-Scl ( $p=0,776$ ;  $OR=1,09$ ), Anti-Jo1 ( $p=0,704$ ;  $OR=0,48$ ), Anti-PCNA ( $p=1,000$ ;  $OR=0,83$ ), Anti-PM100 ( $p=1,000$ ;  $OR=1,08$ ) con el estadístico exacto de Fisher.

El 6(33,3%) casos de pacientes con enfermedad del tejido conectivo presentaron patrón citoplasmático y anti-M2. (Ver Tabla 25).

Existe relación significativa  $p < 0,05$  del patrón citoplasmático y los anti-M2 en pacientes con enfermedad del tejido conectivo con el estadístico exacto de Fisher. (Ver Anexo 8.15 Tabla 26).

**Tabla 25. Relación entre el patrón citoplasmático y el Anti- M2 en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio del 2017.**

		Anti- M2		Total
		0	1	
Patrón citoplasmático	0			
	Recuento	254	12	266
	% dentro de Patrón citoplasmático	95,5%	4,5%	100,0%
	% dentro de Anti- M2	93,0%	66,7%	91,4%
	% del total	87,3%	4,1%	91,4%
	1			
	Recuento	19	6	25
	% dentro de Patrón citoplasmático	76,0%	24,0%	100,0%
Total	% dentro de Anti- M2	7,0%	33,3%	8,6%
	% del total	6,5%	2,1%	8,6%
	Recuento	273	18	291
	% dentro de Patrón citoplasmático	93,8%	6,2%	100,0%
	% dentro de Anti- M2	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	93,8%	6,2%	100,0%

Ausencia = 0; Presencia =1; IC:95%; Estadístico exacto de Fisher  $p = 0,002$ ; Odds Ratio =6,60; Limites de Confianza Inferior=2,08; Limites de Confianza Superior=19,57.

**Fuente. Autor.**

El 9(56,2%) casos de pacientes con la enfermedad del tejido conectivo presentaron patrón citoplasmático y anti-Jo1. (Ver Tabla 27).

Existe relación significativa  $p < 0,05$  del patrón citoplasmático y los Anti-Jo1 en pacientes con enfermedad del tejido conectivo según el estadístico exacto de Fisher. (Ver Anexo 8.16 Tabla 28).

**Tabla 27. Relación entre el patrón citoplasmático y el anti-Jo 1 en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio del 2017**

		Anti-Jo 1		Total	
		0	1		
Patrón citoplasmático	0	Recuento	259	7	266
		% dentro de Patrón citoplasmático	97,4%	2,6%	100,0%
		% dentro de Anti-Jo1	94,2%	43,8%	91,4%
		% del total	89,0%	2,4%	91,4%
	1	Recuento	16	9	25
		% dentro de Patrón citoplasmático	64,0%	36,0%	100,0%
		% dentro de Anti-Jo 1	5,8%	56,2%	8,6%
		% del total	5,5%	3,1%	8,6%
Total	Recuento	275	16	291	
	% dentro de Patrón citoplasmático	94,5%	5,5%	100,0%	
	% dentro de Anti-Jo 1	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	94,5%	5,5%	100,0%	

Ausencia = 0; Presencia =1; IC=95%; Estadístico exacto de Fisher  $p < 0,05$ ; Odds Ratio =20,27; Limites de Confianza Inferior=6,6; Limites de Confianza Superior=64,68.

**Fuente. Autor.**



El 6(33,3%) pacientes tenían Anti-M2, 9(56,2%) pacientes tenían Anti-Jo1, 7(11,1%) pacientes tenían Anti-histonas, 8(13,3%) pacientes tenían Anti- nucleosomas, 11(8,5%) pacientes tenían Anti Ro 52, 7(8,0%) pacientes tenían Anti- SSA, 7(7,0%) pacientes tenían Anti-RNP/SM, 8(10,5%) pacientes tenían Anti-dsDNA, 6(8,2%) pacientes tenían Anti-Sm, 3(7,9%) pacientes tenían Anti-Cenp B, 5(13,9%) pacientes tenían Anti-Rib p protein, 2(4,8%) pacientes tenían Anti-SSB, 1(3,1%) caso tenía Anti- Scl, 1(10%) caso tenía Anti-PCNA, 1(12,5%) caso tenía Anti-PM100 con patrón citoplasmático.

Existe relación significativa  $p < 0,01$  del patrón citoplasmático con las Anti-M2( $p=0,002$ ; OR=6,68) y Anti-Jo1( $p=0,000$ ; OR=20,81) con el estadístico exacto de Fisher. No existe relación significativa  $p > 0,05$  del patrón citoplasmático con las Anti-histonas( $X^2=0,65$ ;  $p=0,447$ ; OR=1,45), Anti- nucleosomas ( $X^2=2,16$ ;  $p= 0,192$ ; OR=1,93), Anti Ro 52( $X^2=0,005$ ;  $p=1,000$ , OR=0,97), Anti- SSA( $X^2=0,04$ ;  $p=1,000$ ; OR=0,90), Anti-RNP/SM( $X^2=0,49$ ;  $p=0,660$ ; OR=0,72), Anti-dsDNA( $X^2=0,49$ ;  $p=0,481$ ; OR=1,37), Anti-Sm( $X^2=0,017$ ;  $p=1,000$ ; OR=0,93) con la prueba Chi-cuadrado de Pearson.

No existe relación significativa  $p > 0,05$  del patrón citoplasmático con los Anti-Cenp B( $p=1,000$ ; OR=0,90), Anti-Rib p protein( $p=0,213$ ; OR=1,89), Anti-SSB( $p=0,551$ ; OR=0,49), Anti- Scl( $p=0,333$ ; OR=0,31), Anti-PCNA( $p=0,599$ ; OR=1,19), Anti-PM100( $p=0,517$ ; OR=1,54) con el estadístico exacto de Fisher.

El ningún caso tenía anti-RNP/SM, 4(12,5%) pacientes tenían anti-Scl, 3(37,5%) pacientes tenían anti-PM100, ningún caso tenía anti-histonas, 1(1,7%) paciente tenía anti-nucleosomas, 5(3,8%) paciente tenía anti Ro-52, ningún caso tenía anti-Cenp B, ningún caso tenía anti-Rib p protein, 4(4,6%) casos tenían anti-SSA, 1(5,6%) caso tenía anti-M2, 1(2,4%) caso tenía anti-SSB, 1(1,3%) caso tendrá anti-dsDNA, ningún caso tenía anti-Jo1, 2(2,7%) casos tenían Anti-Sm, ningún caso tenía anti-PCNA con el patrón nucleolar.

Existe relación significativa  $p < 0,05$  del patrón nucleolar con los Anti-RNP/SM ( $p=0,030$ ; OR=0,64), Anti-Scl ( $p=0,010$ ; OR=7,2), Anti-PM100( $p=0,001$ ; OR=27,70) con el estadístico exacto de Fisher. No existe relación significativa  $p > 0,05$  del patrón nucleolar con los Anti-histonas( $p=0,213$ ;OR=0,77), Anti-nucleosomas( $p=0,691$ ;OR=0,47), Anti Ro-52( $p=0,519$ ;OR=1,57), Anti-Cenp B( $p=0,611$ ;OR=0,86), Anti-Rib p protein( $p=0,60$ ;OR=0,87),Anti-SSA( $p=0,459$ ;OR=1,91), Anti-M2( $p=0,442$ ;OR=1,94),Anti-SSB( $p=1,000$ ;OR=0,73), Anti-dsDNA( $p=0,454$ ;OR=0,34),Anti-Jo1( $p=1,000$ ;OR=0,94), Anti-Sm( $p=1,000$ ;OR=0,84), Anti-PCNA( $p=1,000$ ;OR=0,96) con el estadístico exacto de Fisher.

Ningún caso tenía Anti-histonas, ningún caso tenía Anti-nucleosomas, 2(1,5%) pacientes tenían Anti Ro-52, ningún caso tenía Anti-Cenp B, 1(2,8%) caso tenía Anti-Rib p protein, 2(2,3%) casos tenían Anti-SSA y ningún caso tenía Anti-M2, Anti-SSB, Anti-RNP/SM, Anti-dsDNA, Anti-Scl, Anti-Jo1, Anti-Sm, Anti-PCNA, Anti-PM100 con patrón de tinción NUMA-1.

No existe relación significativa  $p > 0,05$  del patrón NUMA-1 con los Anti-histonas( $p=1,000$ ;OR=0,78), Anti-nucleosomas( $p=1,000$ ;OR=0,79), Anti Ro-52( $p=0,588$ ;OR=2,50), Anti-Cenp B( $p=1,000$ ;OR=0,86), Anti-Rib p protein( $p=0,328$ ;OR=3,61),Anti-SSA( $p=0,214$ ;OR=4,77), Anti-M2( $p=1,000$ ;OR=0,93),Anti-SSB( $p=1,000$ ;OR=0,85), Anti-RNP/SM( $p=0,554$ ;OR=0,65),Anti-dsDNA( $p=0,570$ ;OR=0,73), Anti-Scl ( $p=1,000$ ; OR=0,88), Anti-Jo1( $p=1,000$ ; OR=0,94), Anti-Sm ( $p=0,575$ ; OR=0,74), Anti-PCNA( $p=1,000$ ;OR=0,96),Anti-PM 100( $p=1,000$ ;OR=0,97) con el estadístico exacto de Fisher.

Ningún caso tenía Anti-histonas, ningún caso tenía Anti-nucleosomas, ningún caso tenía Anti Ro-52, ningún caso tenía Anti-Cenp B, ningún caso Anti-Rib p protein, ningún caso tenía Anti-SSA, ningún caso Anti-M2, ningún caso tenía Anti-SSB, 1(1,0%) caso tenía Anti-RNP/SM, ningún caso tenía Anti-dsDNA, ningún caso tenía Anti-Scl, ningún caso

tenía Anti-Jo1,1(1,4%) caso tenía Anti-Sm, ningún caso tenía Anti-PCNA, ningún caso tenía Anti-PM100 con patrón lisosoma.

No existe relación significativa  $p > 0,05$  del patrón lisosoma con los Anti-histonas( $p=1,000$ ;OR=0,78), Anti-nucleosomas( $p=1,000$ ;OR=0,79), Anti-Ro-52( $p=1,000$ ;OR=0,55), Anti-Cenp B( $p=1,000$ ;OR=0,86), Anti-Rib p protein( $p=1,000$ ;OR=0,87),Anti-SSA( $p=1,000$ ;OR=0,70), Anti-M2( $p=1,000$ ;OR=0,066), Anti-SSB( $p=1,000$ ;OR=0,85), Anti-RNP/SM( $p=0,344$ ;OR=0,34), Anti-dsDNA( $p=1,000$ ;OR=0,73), Anti-Scl( $p=1,000$ ;OR=0,89),Anti-Jo1( $p=1,000$ ;OR=0,94), Anti-Sm ( $p=0,251$ ; OR=0,248), Anti-PCNA ( $p=1,000$ ; OR=0,96), Anti-PM 100( $p=1,000$ ;OR=0,972) con el estadístico exacto de Fisher.

**Características sociodemográficas de los pacientes con enfermedad del tejido conectivo**

Las características sociodemográficas de 291(100%) pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el hospital fue mujeres 217(74,57%) y hombres 74(25,43%). (Ver tabla 29).

**Tabla 29. Sexo de los pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017**

Sexo	$f_i$	$F_i$	$h_i$	$H_i$
Hombr	74	74	25.43	25.43
e Mujer	217	291	74.57	100.00
Total	291		100.00	

**Fuente. Autor.**

Los pacientes tenían edades comprendidas entre 0-18 años 17(5,8%), 19-37 años 79(27,1%), 38-56 años 118(40,5%), 57-75 años 65(22,3%), 76-94 años 12(4,1%). Edades más frecuentes se dio entre los 38-56 años en 86 casos de sexo mujeres (29,6%). (Ver Tabla 30).

**Tabla 30. Relación entre las edades y el sexo de los pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital nacional arzobispo Loayza entre enero y junio de 2017**

			SEXO		Total
			HOMBRE	MUJER	
EDADES	0-18 años	Recuento	5	12	17
		% del total	1,7%	4,1%	5,8%
	19-37 años	Recuento	11	68	79
		% del total	3,8%	23,4%	27,1%
	38-56 años	Recuento	32	86	118
		% del total	11,0%	29,6%	40,5%
	57-75 años	Recuento	19	46	65
		% del total	6,5%	15,8%	22,3%
	76-94 años	Recuento	7	5	12
		% del total	2,4%	1,7%	4,1%
Total		Recuento	74	217	291
		% del total	25,4%	74,6%	100,0%

$\chi^2=13,18$ ;  $p=0,010$ .

**Fuente. Autor.**

## **4.2 Prueba de hipótesis**

### ***4.2.1 Hipótesis general***

Existe relación entre los patrones de tinción de anticuerpos antinucleares y los anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo.

### ***4.2.2 Hipótesis específicas***

Existe relación entre el patrón homogéneo de los patrones de tinción de anticuerpos antinucleares y los anti- dsDNA de doble cadena de los anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre Enero y Junio del 2017.

Existe relación entre el patrón homogéneo de los patrones de tinción de anticuerpos antinucleares y los Anti- Sm de los anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre Enero y Junio del 2017.

Existe relación entre el patrón moteado de los patrones de tinción de anticuerpos antinucleares y los Anti- SS-A de los anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre Enero y Junio del 2017.

Existe relación entre el patrón moteado de los patrones de tinción de anticuerpos antinucleares y los Anti- SS-B de los anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre Enero y Junio del 2017.

### 4.3. Discusión de resultados.

Las enfermedades autoinmunes, son un grupo de trastornos de alta complejidad clínica, etiología desconocida y difícil diagnóstico, causadas por la pérdida de los mecanismos de tolerancia inmunológica, con capacidad de producir autoanticuerpos que actúan contra estructuras celulares propias, provocando daño local o sistémico que perdura en el tiempo. La incidencia estimada a nivel mundial para este tipo de enfermedades es de 90/100.000 personas al año con prevalencias que van del 3 al 5% de la población general. (WHO OMS, 2006).

La detección de anticuerpos antinucleares con Inmunofluorescencia Indirecta en el laboratorio en este grupo de pacientes con enfermedad del tejido conectivo aporta un elemento útil, pues en muchos casos permite acortar el tiempo del diagnóstico y del inicio del tratamiento. En la investigación la titulación de corte o “cut off”, establecida para el diagnóstico inicial de los pacientes con sospecha clínica de enfermedad autoinmune fue de 1:100 presente en todos los pacientes analizados, seguida de 1:160 donde también fueron positivos todos los pacientes, siendo este punto de corte actualmente recomendado por el Clinical and Laboratory Standards Institute y por el Consenso Internacional de Patrones de Anticuerpos Antinucleares (Carballo, 2012; CLSI, 2006; ICAP, 2015). En la presente investigación se mostró que 114(39,2%),149(51,2%),23(7,9%) y 5(1,7%) pacientes presentaron anticuerpos antinucleares por Inmunofluorescencia Indirecta con la titulación 1:320, 1:1000,1:3200 y 1:10000 respectivamente; aquellos que superen el valor de titulación 1:160 aumentan la probabilidad de que este sea considerado como criterio de autoinmunidad (Fernández, Sánchez, Junco, González y Iglesias, 2016; Molina, 2007).

En un estudio realizado incluyeron 72 pacientes con sospecha de enfermedad autoinmune, 58 eran mujeres (80,5%) y 14 eran hombres (19,5%). Los pacientes tenían edades comprendidas entre los 21 y los 85 años, y una edad media de 37,2 años; en la presente investigación la frecuencia determinada predominó en las mujeres 217(74,6%) que en los hombres 74(25,4%), los pacientes tenían mayor frecuencia de edades comprendidos entre 38 y 56 años y una edad media de 47 años, muy similar a lo obtenido en Colombia (Benítez, 2011, pp.429-443).

El patrón de anticuerpos antinucleares en la presente investigación más frecuente en la población estudiada, fue el patrón moteado, presente en el 41,9% del total de pacientes, similar al estudio realizado en Ecuador donde la frecuencia del patrón moteado fue del 37,1% (Arévalo, 2017); con predominio del sexo femenino con el 30,9% a diferencia del masculino que fue del 17,24%; en la presente investigación las características sociodemográficas fueron mujeres 74,6% y hombres 25,4%, debido a que las mujeres presentan mayor variabilidad hormonal, relacionada con la producción de hormonas sexuales (estrógenos y andrógenos) que puede provocar sensibilización inmunológica a edades fértiles (previo a la menopausia) (De Beeck et al., 2011; Miller, 2012; Ray, 2012 ; WHO OMS, 2006), activando la producción de linfocitos tolerantes autorreactivos, mayoritariamente antes de los 50 años (Cascón et al., 2009; Fairweather et al., 2008).

La frecuencia de expresividad de anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles hallada por Immunoblot fue del 48(31,8%), de los 151 pacientes ANA-IFI positivos, con sospecha clínica de enfermedad autoinmune, (Arévalo, 2017), siendo este un resultado menor, al comparado con un estudio similar donde se obtuvo 38(52,7%) de frecuencia de anticuerpos por Immunoblot para los 72 casos con ANA-IFI positivo(Benítez, 2011); en la presente investigación se determinó una frecuencia relativa en 100% de los pacientes con ANA-IFI positivo



presentaron anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles por Immunoblot.

La fluorescencia del moteado fino por Inmunofluorescencia Indirecta, se caracteriza por la presencia de pequeñas motas finas, a través de todo el nucleoplasma, donde sus nucléolos pueden no estar teñidos, al igual que la cromatina de las células mitóticas y se relaciona con la producción de anticuerpos anti-SS-A/Ro 60KD, anti-SSB/La, anti-Mi-2 y anti-Ku, en enfermedades como el síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, lupus cutáneo, esclerosis sistémica y dermatomiositis o polimiositis (Adams y Mutasim, 2001; ICAP, 2015); en la presente investigación se mostró la relación significativa del patrón moteado con los Anti-histonas, Anti-nucleosomas, Anti-Ro 52, Anti-Cenp B, Anti-SSA, Anti-SSB, Anti-dsDNA, Anti-RNP/SM y se relacionó significativamente el patrón moteado con la enfermedad síndrome de Sjögren y el lupus eritematoso sistémico (Oliva, Arroyo, Oliva y García, 2019).

La detección de anticuerpos anti-SS-A/Ro60 KD de manera individual, está asociada con el diagnóstico del síndrome de Sjögren (Shovman et al; 2018; Lazzerini et al; 2016 y Shiboski et al; 2017), en pacientes con fotosensibilidad, lupus cutáneo, vasculitis y de mayor importancia en el lupus neonatal (Vanoni et al; 2017), debido a que existe transferencia transplacentaria de estos anticuerpos (IgG materna), que pueden causar erupciones transitorias en el bebé, con fotosensibilidad y bloqueo cardíaco congénito, comprometiendo la vida del recién nacido en el 100% de los casos (Castro y Gourley, 2010; Tan, 1989). Seguido del anti-SS-A/Ro52 KD presente en 17 casos considerando que la diferencia de este con el SS-A/Ro 60KD, es solo la fracción proteínica a la cual se encuentra dirigido, pero su conceptualización es igual (Adams y Mutasim, 2001; Marhuenda y Ramos, 2005), en la presente investigación se detectó relación de 91(70,0%) casos que presentaron patrón moteado y anti Ro 52; 17 casos presentaron patrón moteado y los anti- SSA, anti-Ro 52.

La presencia de anticuerpos anti-dsDNA (de doble cadena o nativo) con 16 casos, es de gran importancia, debido a que este es un marcador específico de lupus eritematosos sistémico, encontrado en el 100% de los casos, con implicaciones diagnósticas, como lo establece el Colegio Americano de Reumatología, ya que es un indicativo de daño renal y generalmente implica pronóstico crítico de la enfermedad, con afección renal. (Cascón et al., 2009).

En un estudio realizado en Ecuador por Arevalo, 2018 mostraron que 6 casos de pacientes con enfermedad del tejido conectivo con Patrón homogéneo y con el 66.7% de expresividad correspondiente a los antígenos dsDNA, histonas, nucleosoma. En la presente investigación se mostró la relación significativa del patrón homogéneo con los Anti-histonas 47(16,2%), Anti-nucleosomas 45(15,5%), Anti-Ro 52 28(9,6%), Anti-Cenp B 2(0,7%), Anti-SSA 20(6,9%), Anti-SSB 7(2,4%), Anti-dsDNA 49(16,8%) y Anti-SM 35(12,0%) casos con la pruebas estadísticas de Chi-cuadrado de Pearson y se relacionó significativamente el patrón homogéneo con el lupus eritematoso sistémico. (Oliva et al., 2019).

## 5. CONCLUSIONES

- 1 Se determinó que todos los pacientes con enfermedad del tejido conectivo identificados por Inmunofluorescencia Indirecta presentaron patrón de tinción de anticuerpos antinucleares.
- 2 Se evidenció que todos los pacientes con enfermedad del tejido conectivo identificados por Immunoblot presentaron anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles.
- 3 Se demostró que existe relación significativa del patrón homogéneo, patrón moteado, patrón centromérico, patrón citoplasmático con los anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles y se demostró que no existe relación significativa del patrón NUMA-1, patrón lisosoma con los anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles.
4. Los pacientes tenían edades más frecuentes comprendidas entre los 38-56 años y en menor frecuencia en 76-94 años. El sexo mujeres fue más predominante en pacientes con enfermedad del tejido conectivo.

## 6. RECOMENDACIONES

- 1 Protocolización y estratificación de los pacientes con enfermedades del tejido conectivo para determinar los grupos de pacientes que se beneficiaran con el empleo de algún tratamiento eficaz.
- 2 Ampliar la identificación de factores de riesgo para estas patologías, para así mejorar la estratificación de estos pacientes.
- 3 Establecer la relación de los patrones de tinción de anticuerpos antinucleares con el diagnóstico de la enfermedad, detectar el Odds Ratio para así detectar la probabilidad del paciente que tenga patrón de tinción anticuerpos antinucleares presente la enfermedad del tejido conectivo.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbas, A., Lichtman, A. y Pillai, S. (2008). Anticuerpos y Antígenos. En J, Igea (Ed.), *Inmunología Celular y Molecular* (pp.75-96). Barcelona, España: Elsevier Saunders.

Abumohor, P. (2012). Enfermedades del tejido conectivo: importancia del diagnóstico precoz. *Revista Médica de Clínica Las Condes*, 23(4), 391-400. doi: 10.1016/S0716-8640(12)70330-9.

Adams, B. y Mutasim, D. (2001). Importancia diagnóstica de la determinación de los anticuerpos antinucleares. *International Journal of Dermatology*, 4(3), 887–891.

Albon, S., Bunn, C. y Swana, G. (2011). Performance of a multiplex assay compared to enzyme and precipitation methods for anti-ENA testing in systemic lupus and systemic sclerosis. *Journal of Immunological Methods*, 365(1-2), 126-131. doi:10.1016/j.jim.2010.12.010.

Arcavi, M. y Dadone, J. (2009). Anticuerpos antinucleares, imágenes y características obtenidas por inmunofluorescencia: Importancia de los isotipos IgA, IgM e IgG. *Medicina*, 69(5), 502-506.

Arévalo, J. D. (2018). Prevalencia de expresividad de anticuerpos antinucleares ANA en muestras remitidas de pacientes con sospecha clínica de enfermedad autoinmune, mediante relación con patrones fluorescentes en un laboratorio clínico de derivación.

Quito, 2017. Universidad Central Del Ecuador, Facultad De Ciencias Químicas, Ecuador.

Amich S, Salve M. y Prieto S. (1994). Autoinmunidad. En: Laboratorio De Inmunología. 1 Ed. New York 1994. P. 123 -144

Benitez, C., Caballero, O. y Quintero, J. (2011). Concordancia entre la determinación de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia e inmunoensayo lineal. *Medicina y laboratorio*, 17(9), 429-443.

Bielsa, I. (2010). Significado biológico de los autoanticuerpos y técnicas para su detección. *Medicina Cutánea Ibero Latino Americana*, 38(3), 109-116.

Bossuyt, X., Frans, J. y Hendrickx, A. (2004). Detection of anti-SSA antibodies by indirect immunofluorescence. *The American Association for Clinical Chemistry*, 50(12), 2361-2369. doi:10.1373/clinchem.2004.035964.

Bossuyt, X., Meurs, L. y Mewis, A. (2000) Screening for autoantibodies to SS-A/RO by indirect immunofluorescence using HEp-2000 cells. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*, 37 (2), 216-219. doi: 10.1258/0004563001899032.

Bovone, N., Fuentes, M. y Eposto, M. (2005). Detección de anticuerpos anti- núcleo con inmunoensayo lineal. Correlación con inmunofluorescencia indirecta. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 39(4), 423-428.

- Cabiedes, J. y Nuñez, C. (2010). Anticuerpos antinucleares. *Reumatología Clínica*, 6(4), 224-230. doi: 10.1016/j.reuma.2009.10.004.
- Caro, M., Pacheco, M. y Prieto, S. (2013). Análisis de todos los pacientes con más de un resultado para autoanticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo en 3 años para establecer un criterio de intervalo de repetición de la prueba. *Revista del Laboratorio Clínico*, 6(3), 110-114. doi: 10.1016/j.labcli.2013.02.003.
- Carballo, O. G., Ingénito, F. B, y Ginaca, A. A. (2012). Primer Consenso Argentino para la Estandarización de la Determinación de Anticuerpos Anti-Nucleares por Inmunofluorescencia Indirecta-Hep-2. *Inmunología*, 46(1), 3-13.
- Carter J, Carter S, Saschenbrecker S y Goeckeritz B. (2018). Recognition and Relevance of Anti-DFS70 Autoantibodies in Routine Antinuclear Autoantibodies Testing at a Community Hospital. *Frontiers in Medicine*, 5(1), 88-98. doi: 10.3389/fmed.2018.00088
- Cascón, P., Ortiz, J. y Pereira, A. (2009). Interpretación de las pruebas inmunológicas en atención primaria. *Jano*, 1754, 29- 33.
- Castro, C. y Gourley, M. (2010). Diagnostic testing and interpretation of tests for autoimmunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), S238-S247. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.041.

Catoggio, L., Bernstein, R. y Black, C. (1983). Serological markers in progressive systemic sclerosis: clinical correlations. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 42(1), 23-27. doi: 10.1136/ard.42.1.23.

Clinical and Laboratory Standards Institute. (2006). Quality Assurance of Laboratory Tests for Autoantibodies to Nuclear Antigens: (1) Indirect Fluorescence Assay for Microscopy and (2) Microtiter Enzyme Immunoassay Methods; Approved Guideline- Second Edition, CLSI document I/LA2-A2E, 26(13), 1-40. Wayne PA.

Coons, A. y Kaplan, M. (1950). Localization of antigen in tissue cells II: improvements in a method for the detection of antigen by means of fluorescent antibody. *The Journal of Experimental Medicine*, 91(1), 1-13. doi: 10.1084/jem.91.1.1.

Cruzado, M. (2006). Estudio de ANA en pacientes con sospecha diagnóstica de enfermedades del tejido conectivo, atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo febrero del 2005 a febrero del 2006. Universidad Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Perú.

Choque, M., Sosa, L. F, y PAZ, M. (2007). Determinación de la sensibilidad y especificidad de la prueba de IFI- ANA frente el ensayo inmunoenzimático para antígenos nucleares extractables (perfil-ENA). *Visión Científica*, 1(2), 17-22.

De Beeck, K., Vermeersch, P. y Verschueren, P. (2011). Detection of antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence and by solid phase assay. *Autoimmunity Reviews*, 10(12), 801–808. doi: 10.1016/j.autrev.2011.06.005.



- Didier K, Bolko L, Giusti D, Toquet S, Robbins A, Antonicelli F, Servettaz A. (2018). Autoantibodies Associated with Connective Tissue Diseases: what Meaning for Clinicians?. *Frontiers in Immunology*, 9(1):541-561. doi: 10.3389/fimmu.2018.00541
- Fairweather, D., Frisancho, S. y Rose, N. (2008). Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *The American Journal of Pathology*, 173(3), 600-609. doi: 10.2353/ajpath.2008.071008.
- Fernández, T., Sánchez, C. y Junco, R. (2016). Importancia diagnóstica de los anticuerpos antinucleares. *Revista Cubana de Reumatología*, 18(2), 192–195.
- Ghedira, I., Landolsi, H. y Mankai, A. (2006). Antihistones antibodies in systemic lupus erythematosus, comparison of three assays: elisa, dot blot and immunoblot. *Pathologie Biologie*, 54(3), 148-154. doi: 10.1016/j.patbio.2005.07.011.
- Hargraves, M., Richmond, H. y Morton, R. (1948). Presentation of two bone marrow components; the tart cell and the L.E. cell. *Proceedings of the Staff Meetings Mayo Clinic*, 23(2), 25-28.
- Hoffman, I., Peene, I. y Veys, E. (2002). Detection of specific antinuclear reactivities in patients with negative anti-nuclear antibody Immunofluorescence Screening Tests. *The American Association for Clinical Chemistry*, 48(12), 2171-2176.

ICAP. (2015). International Consensus on ANA Patterns. Retrieved from:  
<https://www.anapatterns.org>

Kavanaugh, A., Tomar, R. y Reveille, J (2000). Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigen. American College of Pathologists. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 124(1), 71-81.doi: 10.1043/0003-9985.

Kumar, S. y Aggarwa, A. (2010). Approach to a patient with connective tissue disease. *The Indian Journal of Pediatrics*, 77(10), 1157-1164. doi: 10.1007/s12098-010-0207-x.

Kokuina, E., Estévez M. y Gutiérrez, A. (2015). Anticuerpos antinucleares específicos y afectaciones orgánicas en 180 pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Revista Cubana de Reumatología*, 17(2), 104-111.

Lazzerini PE, Yue Y, Srivastava U, Fabris F, Capecchi PL, Bertolozzi I, et al.2016. Arrhythmogenicity of anti-Ro/SSA antibodies in patients with torsades de pointes. *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology*, 9(4):1-10.

López, N., Dosda, D. y Ramírez, F. (2009). Análisis comparativo de tres métodos de ELISA frente a Inmunodot para la determinación de antígenos extractables del núcleo. *Inmunología*, 28(1), 7-11. doi: 10.1016/S0213-9626(09)70022-8.

Marhuenda, A. y Ramos, M. (2005). Significado clínico de los anticuerpos antinucleares. *JANO*, 1578, 85–90.

Mengeloglu, Z., Tas, T. y Kocoglu, E. (2014). Determinación of anti-nuclear antibody pattern distribución and clinical relationship. *Pakistán Journal of medical sciences*, 30(2), 380-383. doi: <http://dx.doi.org/10.12669/pjms.302.4276>.

Menor, R., Rodríguez, J. y Martín, M. (2017). Asociación entre títulos de anticuerpos antinucleares y conectivopatías sistémicas en una Unidad de Reumatología. *Reumatología clínica*, 13(3), 150-155. doi: 10.1016/j.reuma.2016.03.019.

Migliorini, P., Baldini, C. y Rocchi, V. (2005). Anti-Sm and anti-RNP antibodies. *Autoimmunity*, 38(1), 47-54. doi: 10.1080/08916930400022715.

Miller, F., Alfredsson, L. y Costenbader. (2012). Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: Findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop. *Journal of Autoimmunity*, 39(4), 259-271.

Molina, J. (2007). El laboratorio en las enfermedades reumáticas autoinmunes. *Medicina & Laboratorio*, 13(1–2), 11–33.

Ocaña, C., García, F. y Del Castillo, M. (2004). Frecuencia de anticuerpos antinucleares en ancianos sanos. *Revista Española de Reumatología*, 31(6), 368-371.

- Oliva, J., Arroyo, J., Oliva, J., García., M. (2019). Patrones de tinción de anticuerpos antinucleares identificados por Inmunofluorescencia indirecta en pacientes con enfermedad del tejido conectivo. *Revista Médica Herediana*, 30(1), 33-39.
- Pisetsky, D. (2012). The immunopathogenesis and immunopathology of systemic lupus erythematosus. En P. H. Schur, & E. M. Massarotti (Edits.), *Lupus erythematosus: clinical evaluation and treatment*, pp.13-14. New York, US: Springer Science.
- Pollock, W. y Toh, B. (1999). Routine immunofluorescence detection of Ro/SS-A autoantibody using HEp-2 cells transfected with human 60 kDa Ro/SS-A. *Journal of Clinical Pathology*, 52(9), 684-687. doi:10.1136/jcp.52.9.684.
- Ray, S., Sonthalia, N. y Kundu, S. (2012). Autoimmune Disorders: An Overview of Molecular and Cellular Basis in Today' s Perspective. *Immunol, Journal of Clinical & Cellular Immunology* ,10(3),1–12. doi:10.4172/2155-9899.S10-003.
- Schulte, J., Fritzler, M. y Mahler, M. (2009). Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system. *Autoimmunity Reviews*, 8(7), 632-637.doi: 10.1016/j.autrev.2009.02.010.
- Sharmin, S., Ahmed, S., Abu Saleh, A., Rahman, F., Choudhury, M. y Hassan, M. (2014). Asociación del patrón de inmunofluorescencia del anticuerpo antinuclear con autoanticuerpos específicos en la población de Bangladesh. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin*, 40(2), 74-78.

Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. (2017). American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis*, 76(1): 9 -16.

Shinjo, S. y Levy-Neto, M. (2010). Anti-Jo-1 antisynthetase syndrome. *Revista Brasileira de Reumatología*, 50(5), 492-500.

Shovman O, Gilburd B, Chayat C, Amital H, Langevitz P, Watad A, et al. (2018). Prevalence of anti-DFS70 antibodies in patients with and without systemic autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*, 36(1):121–126.

Sontheimer, R., McCauliffe, D., Zappi, E. y Targoff, I. (1992). Antinuclear antibodies: clinical correlations and biologic significance. *Advances in Dermatology*, 7, 3-52.

Stinton, L. y Fritzler, M. (2007). A clinical approach to autoantibody testing in systemic autoimmune rheumatic disorders. *Autoimmunity Reviews*, 7, 77-84. doi: 10.1016/j.autrev.2007.08.003.

Tan, E. M. (1989). Antinuclear Antibodies: Diagnostic Markers for Autoimmune Diseases and Probes for Cell Biology. *Advances in immunology*, 44, 93–151.

- Tan, E. (1982). Autoantibodies to nuclear antigens (ANA): Their Immunobiology and Medicine. *Advances in immunology*, 33,167-240.
- Vanoni F, Lava SAG, Fossali EF, Cavalli R, Simonetti GD, Bianchetti MG, et al. (2017). Neonatal systemic lupus erythematosus syndrome: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*, 53(3):469–476.
- Von Mühlen, C. y Tan, E. (1995). Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 24(5), 323-358. (95) 80004-2. doi: 10.1016/S0049-0172
- WHO OMS. (2006). Environmental Health Criteria 236. Principles and methods for assessing autoimmunity associated with exposure to chemicals. First draft prepared by the World Health Organization. En M. Sheffer, Ed., WHO Library Cataloguing-in-Publication. Ottawa, Canada: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.

## 8. ANEXOS

### 8.1 Glosario de términos.

#### **8.1.1 Patrones de tinción**

Marcaje fluorescente de los anticuerpos antinucleares en el núcleo o en el citoplasma de células Hep- 20-10 (son células de cultivo de epitelio laríngeo humano tipo II, que permiten el reconocimiento de antígenos en todas las fases de la mitosis). (Bossuyt et al., 2004; Pollock & Toh, 1999; Bossuyt, Meurs, Mewis, Marien & Blanckaert, 2000).

#### **8.1.2 Anticuerpos antinucleares**

Los Anticuerpos antinucleares (ANA) son inmunoglobulinas que reaccionan contra diferentes componentes *autólogos* nucleares (ADNcd, SSA/Ro, proteínas del centrómero, etc.) y citoplasmáticos (aminoacil tRNA sintetasa o Jo-1, mitocondrias, etc.). Estos últimos, no obstante, son antígenos citoplasmáticos y los anticuerpos que los reconocen son referidos también como anticuerpos antinucleares. Si bien existe controversia en relación a si es correcto o no llamar a los patrones citoplasmáticos como anticuerpos antinucleares para simplificar la forma de referirse a los autoanticuerpos que reconocen antígenos ubicuos del núcleo o citoplasma sin importar su ubicación, nos referiremos a ellos como anticuerpos antinucleares. Desde la perspectiva de laboratorio, los anticuerpos que reconocen antígenos en ambos compartimentos son detectados en un solo sustrato antigénico (células HEp-2) y ambos se reportan como anticuerpos antinucleares (patrón nuclear y citoplasmático). (Tan, 1982).

### **8.1.3 Anticuerpo**

Tipo de molécula glucoproteica producida por los linfocitos B, también llamada inmunoglobulinas (Ig), que se unen a los antígenos, muchas veces con un elevado grado de especificidad y de afinidad. La unidad estructural básica de un anticuerpo está compuesta por dos cadenas pesadas idénticas y otras dos cadenas ligeras idénticas. Las regiones variables amino terminales de las cadenas pesadas y ligeras forman los lugares de unión para los antígenos, mientras que las regiones constantes carboxiterminales de las cadenas pesadas interaccionan para diversas funciones con otras moléculas del sistema inmunitario. Todas las personas tienen millones de anticuerpos diferentes, cada uno dotado de un lugar de unión específico al antígeno. Los anticuerpos segregados cumplen diversas funciones efectoras, como neutralizar los antígenos, activar el complemento y fomentar la destrucción de los microbios dependiente de los leucocitos. (Abbas, 2008).

### **8.1.4 Autoanticuerpo**

Anticuerpo producido en una persona que es específico frente a un antígeno propio. Los anticuerpos pueden ocasionar lesiones en las células y los tejidos, y surgen en exceso durante las enfermedades autoinmunitarias sistémicas. (Abbas, 2008).

### **8.1.5 Antígenos nucleares extraíbles**

ENAs son antígenos que tomaron su nombre debido a que originalmente fueron estudiados purificando proteínas nucleares mediante técnicas de extracción con soluciones salinas. Existen más de 100 antígenos extractables conocidos; sin embargo, los más estudiados y caracterizados son: el SSA/SSB, RNP-U1/Sm, Sm, Scl70 y Jo-1. (Cabiedes & Nuñez, 2010).



## 8.2 Fórmula matemática para estimar la muestra de estudio.

$$n = \frac{Z^2 p q N}{E^2 (N-1) + Z^2 P Q}$$

**N:** Tamaño de la población.

**Z:** Grado de confianza que se establece.

**E:** Error absoluto o precisión de la estimación de la proporción.

**P:** Proporción de unidades que poseen el atributo de interés.

**Q:** Resto aritmético de P.

$$n = \frac{1.96^2 * 0.5*0.5*1200}{1.96^2(1200-1) + 1.96^2*0.5*0.5}$$

$$n = 291$$

### 8.3 Matriz de consistencia

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES
<b>PROBLEMA PRINCIPAL.</b> ¿Qué relación existe entre los patrones de tinción de anticuerpos antinucleares y los anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza Enero-Junio en 2017?	<b>OBJETIVO GENERAL.</b> Determinar la Relación entre los patrones de tinción de anticuerpos antinucleares y los anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en Hospital Nacional Arzobispo en Loayza Enero-Junio 2017.	<b>HIPÓTESIS GENERAL.</b> Existe relación entre los patrones de tinción de anticuerpos antinucleares y los anticuerpos contra antígenos nuclear extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo en Loayza Enero-Junio 2017.	<b>Variable 1</b> Patrones de tinción de anticuerpos antinucleares  <b>Variable 2</b> Anticuerpos contra antígenos nuclear extraíbles
<b>PROBLEMAS ESPECÍFICOS:</b> 1. ¿Cuál es la relación entre el patrón homogéneo de los patrones de tinción de anticuerpos antinucleares y los anti- dsDNA de doble cadena de los anticuerpos contra antígenos nuclear extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en Enero-Junio 2017?	<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS.</b> 1.Determinar la relación entre el patrón homogéneo de los patrones de tinción de anticuerpos antinucleares y los anti- dsDNA de doble cadena de los anticuerpos contra antígenos nuclear extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en Enero-Junio 2017.	<b>HIPÓTESIS ESPECÍFICAS</b> 1.Existe relación entre el patrón homogéneo de los patrones de tinción de anticuerpos antinucleares y los anti- dsDNA de doble cadena de los anticuerpos contra antígenos nuclear extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en Enero-Junio 2017.	<b>Indicadores V.I. o V1:</b> Patrón homogéneo Patrón moteado Patrón periférico Patrón centromérico Patrón nucleolar homogéneo Patrón nucleolar granular Patrón mitocondrial Patrón granular Patrón NuMA1 Patrón centriolo
2. ¿Cuál es la relación entre el patrón homogéneo de los patrones de tinción de anticuerpos antinucleares y los Anti- Sm de los anticuerpos contra antígenos nuclear extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en Enero-Junio 2017?	2.Determinar la relación entre el patrón homogéneo de los patrones de tinción de anticuerpos antinucleares y los Anti- Sm de los anticuerpos contra antígenos nuclear extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en Enero-Junio 2017.	2.Existe relación entre el patrón homogéneo de los patrones de tinción de anticuerpos antinucleares y los Anti- Sm de los anticuerpos contra antígenos nuclear extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en Enero-Junio 2017.	<b>Indicadores V.D. o V2:</b> Anti- dsDNA Anti-Nucleosomas Anti- Histonas Anti- PM-Scl Anti- Rib.P-proteína Anti- Scl-70 Anti- CENP B Anti- PCNA Anti- AMA M2 Anti- nRNP/Sm
3. ¿Cuál es la relación entre el patrón moteado de los patrones de tinción de anticuerpos antinucleares y los Anti- SS-A de los anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo, atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en Enero-Junio 2017?	3.Determinar la relación entre el patrón moteado de los patrones de tinción de anticuerpos antinucleares y los Anti- SS-A de los anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo, atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en Enero-Junio 2017.	3.Existe relación entre el patrón moteado de los patrones de tinción de anticuerpos antinucleares y los Anti- SS-A de los anticuerpos contra antígenos nuclear extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo, atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en Enero-Junio 2017.	Anti- Sm Anti- SS-A Anti- Ro-52 Anti- SS-B Anti- Jo-1
4. ¿Cuál es la relación entre el patrón moteado de los patrones de tinción de anticuerpos antinucleares y los Anti- SS-B de los anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en Enero-Junio 2017?	4.Determinar la relación entre el patrón moteado de los patrones de tinción de anticuerpos antinucleares y los Anti- SS-B de los anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en Enero-Junio 2017	4.Existe relación entre el patrón moteado de los patrones de tinción de anticuerpos antinucleares y los Anti- SS-B de los anticuerpos contra antígenos nuclear extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en Enero-Junio 2017.	

## 8.4 FICHA DE REGISTRO DE DATOS

1. N.º Historia Clínica: \_\_\_\_

2. Año de admisión: \_\_\_\_\_

3. Sexo: ( ) Hombre ( ) Mujer

4. Edad: \_\_años

5. Fecha de Nacimiento: \_\_\_\_\_

6. Presencia de patrones de tinción de anticuerpos antinucleares

Patrones de tinción de anticuerpos antinucleares

Presencia / Ausencia

Fecha

- Patrón homogéneo	.....	.....
- Patrón moteado	.....	.....
- Patrón periférico	.....	.....
- Patrón centromérico	.....	.....
- Patrón nucleolar homogéneo	.....	.....
- Patrón nucleolar granular	.....	.....
- Patrón mitocondrial	.....	.....
- Patrón granular	.....	.....
- Patrón NuMA1	.....	.....
- Patrón centriolo	.....	.....

## 7. Presencia de anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles.

### Anticuerpos contra antígenos

nucleares extraíbles.	Presencia / Ausencia	Fecha
- Anti- dsDNA	.....	.....
- Anti-Nucleosomas	.....	.....
- Anti- Histonas	.....	.....
- Anti- PM-Scl	.....	.....
- Anti- Rib.P-proteína	.....	.....
- Anti- Scl-70	.....	.....
- Anti- CENP B	.....	.....
- Anti- PCNA	.....	.....
- Anti- AMA M2	.....	.....
- Anti- nRNP/Sm	.....	.....
- Anti- Sm	.....	.....
- Anti- SS-A	.....	.....
- Anti- Ro-52	.....	.....
- Anti- SS-B	.....	.....
- Anti- Jo-1	.....	.....

## 8. Diagnóstico de enfermedad del tejido conectivo.

**8.5 Tabla 6. Pruebas de chi-cuadrado en relación entre el patrón homogéneo y los anti - histonas en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio del 2017.**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	47,3 60 <sup>a</sup>	1	,000	,000	,000
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	45,3 58	1	,000	,000	,000
Razón de verosimilitudes	46,6 67	1	,000	,000	,000
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	47,1 97	1	,000	,000	,000
<b>N de casos válidos</b>	<b>291</b>				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 23,60.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

**Fuente. Autor.**

**8.6 Tabla 8. Pruebas de chi-cuadrado de relación entre el patrón homogéneo y los anti - nucleosomas en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio del 2017.**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral )
Chi-cuadrado de Pearson	45,47 5 <sup>a</sup>	1	,000	,000	,000
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	43,47 9	1	,000	,000	,000
Razón de verosimilitudes	44,77 2	1	,000	,000	,000
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	45,31 9	1	,000	,000	,000
<b>N de casos válidos</b>	<b>291</b>				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 22,47.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

**Fuente. Autor.**

**8.7 Tabla 10. Pruebas de chi-cuadrado en la relación entre el patrón homogéneo y los anti – Ro 52 en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio del 2017.**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilatera l)
Chi-cuadrado de Pearson	25,416a	1	,000	,000	,000
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	24,203	1	,000	,000	,000
Razón de verosimilitudes	26,254	1	,000	,000	,000
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	25,329	1	,000	,000	,000
<b>N de casos válidos</b>	<b>291</b>				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 48,69.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

**Fuente. Autor.**

**8.8 Tabla 12. Pruebas de chi-cuadrado en la relación entre el patrón homogéneo y los anti- RNP/SM en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio del 2017**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilatera l)
Chi-cuadrado de Pearson	,421 <sup>a</sup>	1	,517	,526	,300
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,271	1	,602	,526	,300
Razón de verosimilitudes	,419	1	,517	,526	,300
Estadístico exacto de Fisher				,526	,300
Asociación lineal por lineal	,419	1	,517	,526	,300
<b>N de casos válidos</b>	<b>291</b>				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 37,46.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

**Fuente. Autor.**



**8.9 Tabla 14. Pruebas de chi-cuadrado en la relación entre el patrón homogéneo y el anti – dsDNA en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio del 2017.**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilatera l)
Chi-cuadrado de Pearson	32,04 9 <sup>a</sup>	1	,000	,000	,000
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	30,50 7	1	,000	,000	,000
Razón de verosimilitudes	31,41 3	1	,000	,000	,000
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	31,93 9	1	,000	,000	,000
<b>N de casos válidos</b>	<b>291</b>				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 28,47.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

**8.10 Tabla 16. Pruebas de chi-cuadrado de la relación entre el patrón moteado y el anti – Ro 52 en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio del 2017.**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	52,65 8 <sup>a</sup>	1	,000	,000	,000
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	50,95 6	1	,000	,000	,000
Razón de verosimilitudes	54,21 5	1	,000	,000	,000
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	52,47 7	1	,000	,000	,000
<b>N de casos válidos</b>	<b>291</b>				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 60,31.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

**8.11 Tabla 18. Pruebas de chi-cuadrado en Relación entre el patrón moteado y el anti – RNP/Sm en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio del 2017**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilatera l)
Chi-cuadrado de Pearson <sup>a</sup>	5,656	1	,017	,019	,012
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	5,082	1	,024	,019	,012
Razón de verosimilitudes	5,657	1	,017	,019	,012
Estadístico exacto de Fisher				,019	,012
Asociación lineal por lineal	5,636	1	,018	,019	,012
<b>N de casos válidos</b>	<b>291</b>				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 46,39.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

**Fuente. Autor.**

**8.12 Tabla 20. Pruebas de chi-cuadrado en la relación entre el patrón moteado y los anti- Sm en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio del 2017**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral )
Chi-cuadrado de Pearson	,055 <sup>a</sup>	1	,814	,892	,461
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,010	1	,921	,892	,461
Razón de verosimilitudes	,055	1	,814	,892	,461
Estadístico exacto de Fisher				,892	,461
Asociación lineal por lineal	,055	1	,815	,892	,461
N de casos válidos	291				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 33,87.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

**Fuente. Autor.**

**8.13 Tabla 22. Estadístico exacto de Fisher en la relación entre el patrón centromérico y el anti- Cenp B en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio del 2017**

	Valor	gl	Sig. asintótico a (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	191,641 <sup>a</sup>	1	,000	,000	,000
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	184,217	1	,000	,000	,000
Razón de verosimilitudes	129,630	1	,000	,000	,000
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	190,983	1	,000	,000	,000
<b>N de casos válidos</b>	<b>291</b>				

a. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.

La frecuencia mínima esperada es 4,44.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

**Fuente. Autor.**

**8.14 Tabla 24. Pruebas de chi-cuadrado en la relación entre el patrón centromérico y el anti- RNP/SM en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio del 2017.**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral )
Chi-cuadrado de Pearson <sup>a</sup>	8,717	1	,003	,003	,002
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	7,620	1	,006	,003	,002
Razón de verosimilitudes	10,183	1	,001	,003	,002
Estadístico exacto de Fisher				,003	,002
Asociación lineal por lineal	8,688	1	,003	,003	,002
<b>N de casos válidos</b>	<b>291</b>				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 11,68.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

**Fuente. Autor.**

**8.15 Tabla 26. Estadístico exacto de Fisher en la relación entre el patrón citoplasmático y el anti- M2 en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio del 2017.**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilatera l)
Chi-cuadrado de Pearson	14,95 7 <sup>a</sup>	1	,000	,002	,002
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	11,78 7	1	,001	,002	,002
Razón de verosimilitudes	9,679	1	,002	,002	,002
Estadístico exacto de Fisher				,002	,002
Asociación lineal por lineal	14,90 6	1	,000	,002	,002
<b>N de casos válidos</b>	<b>291</b>				

a. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,55.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

**8.16 Tabla 28. Estadístico exacto de Fisher en la relación entre el patrón citoplasmático y el anti-Jo 1 en pacientes con enfermedad del tejido conectivo atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero y junio del 2017.**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilatera l)
Chi-cuadrado de Pearson	48,9 70 <sup>a</sup>	1	,000	,000	,000
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	42,7 59	1	,000	,000	,000
Razón de verosimilitudes	26,5 16	1	,000	,000	,000
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	48,8 02	1	,000	,000	,000
<b>N de casos válidos</b>	<b>291</b>				

a. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,37.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

**Fuente. Autor.**